

明細書

骨及び／又は関節疾患関連遺伝子

5 技術分野

本発明は、新規機能として軟骨分化制御作用をもつタンパク質、そのタンパク質をコードする遺伝子及びこれらの遺伝子の取得方法に関する。さらに、骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬のスクリーニング方法、並びに治療薬に関する。

10

背景技術

骨及び／又は関節疾患の1つである変形性関節症（OA）は、加齢又は力学的ストレスに伴い、軟骨変性及び骨棘形成を生じ、2次性の滑膜炎を伴う疾患である。リスクファクターとしては、加齢以外に、性別（女性）、肥満、外傷（靭帯や半月板損傷など）が挙げられているが、病因については、不明な点が多い。変形性関節症は、日本国内で年間約90万人もの新たな発症者がいるとの報告もあり（非特許文献1：南江堂：別冊整形外科42：2-6, (2002)）、今後高齢化が進むに従い、より患者数が増加するものと考えられる。変形性関節症の保存的治療としては、内服薬としては非ステロイド性抗炎症剤が一般的に用いられる。また、関節内注入療法としては、高分子のヒアルロン酸が使用されている。しかしながら、作用機序として、軟骨変性を明確に抑制し、軟骨再生を促進するような薬剤はいまだない。変形性関節症の病因はいまだ解明されていない部分が多いので、そのような薬剤の開発には、まず、変形性関節症の病態進行に深く関与する遺伝子の同定が必要である。

25 従来、ヒト病態関連遺伝子を取得するためには、主病変部位におけるヒト病態組織とヒト正常組織において発現の差のある遺伝子を、サブトラクション法、DNAマイクロアレイ法、Differential Display法、又はESTの比較などにより取得する方法が従来行われてきた。例えば、骨及び／又は関節疾患の一つである変形

性関節症においては健常人の軟骨と変形性関節症患者の軟骨それぞれの cDNA ライブラリーにおいて 5000 の expressed sequenced tags (ESTs) を比較し、その出現頻度を比較することにより、変形性関節症で発現上昇している EST の同定を試みる実験がなされている（非特許文献 2 : Osteoarthritis and Cartilage (2001) 9, 641-653）。また、同じく骨及び／又は関節疾患の一つである慢性関節リウマチ患者の滑膜細胞及び軟骨細胞において、PMA、IL-1 β 、TNF α 处理により変動する遺伝子の検出も行われている（非特許文献 3 : Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1997) 94, 2150-2155）。一方、動物病態モデルを用いて、同様に正常組織と病態組織の遺伝子発現を比較することによる病態関連遺伝子の取得も試みられている。例えは、コラーゲン惹起関節炎モデル (CIA) における遺伝子変動について DNA マイクロアレイ法で解析し、8734 個の cDNA のうち 330 個が 2 倍以上の誘導を、55 個が 2 倍以上の抑制を示したとの報告がある（非特許文献 4 : Clin Immuno (2002) 105, 155-168）。しかしながら、病態組織においては、正常組織と比べて、非常に数多くの遺伝子発現が変動していることが考えられ、単に病態組織と正常組織を比較するだけでは、病態進行に重要な役割を果たす遺伝子を絞り込むのは、困難と思われる。

病態進行に重要な役割を果たす遺伝子を、より直接的に同定するために、炎症性サイトカインなどのような病態と深く関与する因子により誘導される遺伝子を DNA マイクロアレイ法により、同定する試みがなされている。例えは、炎症性サイトカインの 1 つであるインターロイキン-1 を軟骨細胞株に作用させ、その際に誘導されてくる遺伝子を同定する試みがなされている（非特許文献 5 : Arthritis Res (2001) 3, 381-388）しかしながら、炎症性サイトカインも同様に非常に多くの作用を持っているので、この方法だけは、炎症や病態に重要な役割を果たす遺伝子を同定するには、十分な方法とはいえない。

一方、Runx2/Cbfa1 はポリオーマエンハンサー結合タンパク質 (PEBP2 α A) とも呼ばれるものであり、runt 領域を有する遺伝子ファミリーに属する転写因子の一つである（非特許文献 6 : Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 90, 6859-6863）。Runx2/Cbfa1 は共役転写因子である CbfB/PEBP2 β とヘテロ 2 量体を形成し、それ

により DNA 結合活性が高められることが *in vitro* で示されている(非特許文献 7 : *Virology* (1993) 194, 314-331, 非特許文献 8 : *Mol. Cell. Biol.* (1993) 13, 3324-3339)。Runx2/Cbfal のノックアウトマウスは出生直後に呼吸不全で死亡し、骨形成の完全な欠損が起こることが知られ、Runx2/Cbfal は骨分化において必須の転写因子であることが明らかとなっている(特許文献 1 : 特開平 10-309 148、非特許文献 9 : *Cell* (1997) 89, 755-764)。さらに、Runx2/Cbfal ノックアウトマウスでは、軟骨細胞の成熟も抑制されており、マウス軟骨細胞株(ATDC 5)において、前肥大軟骨細胞から肥大軟骨細胞にかけてアイソフォームの 1 つである TypeII Runx2/Cbfal の発現が観察されることから、軟骨分化、特に増殖軟骨から肥大化軟骨の段階で重要な役割を果たすことが示されている(非特許文献 1 0 : *J. Biol. Chem.* (2000) 275, 8695-8702)。

変形性関節症患者の軟骨においては、X 型コラーゲン、オステオポンチンのような成長軟骨で見られるような軟骨分化マーカーの発現が亢進することが示されており(非特許文献 1 1 : *Arthritis Rheum* (1992) 35, 806-811、非特許文献 1 2 : *Matrix Biology* (2000) 19, 245-255)、実際に変形性関節症の軟骨において石灰化も観察されている(非特許文献 1 3 : 金原出版株式会社「骨と軟骨のバイオロジー」(2002 年))。A. Robin Poole は、*Arthritis & Rheumatism* の論説の中で、変形性関節症の軟骨破壊に伴い、軟骨分化が進み肥大軟骨細胞がみられ、その過程は成長板でみられる内軟骨性骨化と似たプロセスである、と述べている(非特許文献 1 4 : *Arthritis Rheum* (2002) 46, 2549-2552)。このような変形性関節症で見られる永久軟骨の成長軟骨化が変形性関節症の病態進行と深い関りがあることが示唆されている(非特許文献 1 5 : 岩本容泰「軟骨組織形成の制御機構」第 17 回日本骨代謝学会学術賞受賞論文)。

一方 Runx2/Cbfal を II 型コラーゲンプロモーターを用いて軟骨特異的に発現させると、変形性関節症でみられるような永久軟骨の成長軟骨化が見られ(非特許文献 1 6 : *J. Cell Biol.* (2001) 153, 87-99)、Runx2/Cbfal が変形性関節症の病態進行に重要な役割を果たすことが示唆された。しかしながら、Runx2/Cbfal は軟骨分化だけでなく、骨分化に対しても大きな作用があり、また免疫系への作

用も示唆されている。したがって、Runx2/Cbfa1 そのものの作用を阻害することによる薬剤の開発は、副作用が懸念される。そこで、Runx2/Cbfa1 により制御される遺伝子を探索し、より病態特異的な作用をもつ遺伝子の探索が考えられる。Runx2/Cbfa1 により制御される遺伝子の 1 つであるコラゲナーゼ-3 (MMP-13) は (非特許文献 17 : Mol. Cell Biol. (1999) 19, 4431-4442) 、知られている 3 つのコラゲナーゼの中で最も変形性関節症の軟骨破壊に重要な役割を果たすことが判明している (非特許文献 18 : J. Clin. Invest. (1996) 97, 761-768)。また、コラゲナーゼ-3 の軟骨特異的発現トランスジェニックマウスは変形関節症様の病態を示し、肥大軟骨分化マーカーである X 型コラーゲンの発現も観察されることがわかっている (非特許文献 19 : J. Clin. Invest. (2001) 107, 35-44)。これらの知見は、Runx2/Cbfa1 で誘導又は抑制される遺伝子 (Runx2/Cbfa1 下流遺伝子) の中には、変形性関節症の病態に深く関わる遺伝子が存在することを示唆している。しかしながら、これまでに Runx2/Cbfa1 の下流遺伝子の網羅的な解析は試みられていない。

転写因子に注目し、その転写因子を細胞に強制発現させたときに誘導される遺伝子の解析がなされている。例えば、炎症反応に深く関わる転写因子である NF-kB のサブユニットの 1 つである p65 を強制発現させ、DNA マイクロアレイ解析を行い、誘導又は抑制される遺伝子が同定されている (非特許文献 20 : Am J Physiol Cell Physiol (2002) 283, C58-C65)。この方法は機能のよくわかっている転写因子の関連遺伝子を同定するには効率的な方法であるが、ホスト細胞には、もともと内在性の NF-kB があり、それにより NF-kB による恒常的な遺伝子誘導がある。そのため、NF-kB で制御される遺伝子のうち、すべてを感度よく検出するのが困難な可能性がある。これを回避するための方法が必要と考えられるが、これまでにそのような方法は試みられていない。

本発明で Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の一つであることが明らかとなった WISP-2 は、CCN (connective tissue growth factor/cysteine-rich 61/neuroblastoma overexpressed) family に属する Growth Factor である (非特許文献 21 : Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998) 95, 14717-14722)。WISP-2 は Wnt-1 によりその

発現が増強されることが明らかとなっており、また、ヒト大腸癌において、その発現が2～30倍弱くなっていることが明らかとなっている（非特許文献21：Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998) 95, 14717-14722）。また、WISP-2 ヒト正常乳上皮細胞に比べ、MCF-7 ヒト乳癌細胞株において、発現が上昇しており、癌細胞の増殖に関与していることが示唆されている（非特許文献22：Biochem. Biophys. Res. Commun. (2001) 282, 421-425）。さらに *in situ hybridization*により、骨芽細胞及び軟骨細胞に強く発現しており、骨芽細胞の機能の制御因子であることが示唆されている（非特許文献23：J. Biol. Chem. (1999) 274, 17123-17131）。しかしながら、WISP-2 がRunx2/Cbfa1により制御されているという報告はこれまでにない。

また、同様に本発明でRunx2/Cbfa1下流遺伝子の一つであることが明らかとなつたNopp140は、最初に核局在化シグナル結合タンパク（140kDa）として同定されたものである（非特許文献24：J. Cell Biol. (1990) 111, 2235-2245）。Nopp140遺伝子のポリペプチドは、699アミノ酸から成り、分子量は130～140kd（脱リン酸化で95kd）である。Nopp140タンパク質は、高度にリン酸化されるリン酸化タンパク質であり、転写因子の制御等の作用を發揮するにはリン酸化が必要である。また、このタンパク質はGTPase/ATPaseドメインを有する。

Nopp140は、当初、核からの輸送のためのシャペロンとして機能していると考えられていた（非特許文献25：Cell (1992) 70, 127-138）。しかし、その後の報告では、alpha-1 acid glycoprotein/enhancer-binding protein (AGP/EBP)と特異的に結合することにより、転写活性化因子として機能していることが明らかとなっている（非特許文献26：Mol. Cell. Biol. (1997) 17, 230-239）。Nopp140タンパク質の作用には、細胞周期の調節（非特許文献27：J Cell Sci. (1995) May; p108）、細胞の生死の調節（非特許文献28：J Cell Sci. (1995) May; 108 (Pt 5): p1911-1920）、黄体形成・卵細胞成熟（非特許文献29：J Mol Endocrinol. (2000) Dec; 25(3): 275-286.）、核内のRNAの形成（非特許文献30：Mol. Biol. Cell (2000) 11, 567-577）、転写因子の制御（非特許文献31：Mol. Cell. Biol. (1996) 16, p4257-4263）、rRNA合成の制御（非特許文献32：Mol.

Cell. Biol. (1999) 19, p8536-8546)、及びシャペロン活性、肝臓の炎症急性期反応で α 1 急性期タンパク質の誘導があり(非特許文献 33 : Mol. Cell. Biol. (1997) 17, p230-239)、ニワトリ神経管形成時に発現が上昇する(非特許文献 34 : Development (2002) 129, p5731-5741)。また、この Nopp140 タンパク質は、OL 5 ETF 肥満ラットの内臓脂肪で発現が上昇する(非特許文献 35 : J. Lipid Res. (2000) 41: p1615-1622)。Nopp140 遺伝子は、Treacher Collins 症候群(頭部顔面の形成不全)の原因遺伝子 TCOF1 に構造的に類似している(非特許文献 36 : Mol Biol Cell. (2000) Sep;11(9):p3061-3071.)。以上のような報告があるが、Nopp140 の軟骨分化での役割については、いまだに明らかになっておらず、Runx2/Cbfa1 10 により制御されているという報告もない。また、Nopp140 と骨及び/又は関節疾患の関連については、現在までのところ知られていない。

また、同様に本発明で Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の一つであることが明らかとなつた Tem8 は、該 Tem8 遺伝子によりコードされるポリペプチドが 562 アミノ酸からなる細胞膜貫通型タンパク質であり、腫瘍に侵入する血管内皮細胞でのマーカーとなる(非特許文献 37 : Cancer Res. (2001) Sep 15;61(18):p6649-6655)。また、Tem8 遺伝子によりコードされるポリペプチドは Capillary Morphogenesis Protein と相同性が高い(非特許文献 38 : Proc Natl Acad Sci U S A. (2003) Apr 29;100(9):5170-5174. Epub 2003 Apr 16.)。

Tem8 と骨及び/又は関節疾患の関連については、現在までのところ知られていない。Tem8 タンパク質の作用は、炭素菌毒素の細胞レセプター(ATR1)として知られており(非特許文献 39 : Biochem Pharmacol. (2003) Feb 1;65(3):309-314)、またコラーゲン α IV の C5 ドメインと結合することが知られている(非特許文献 40 : Cancer Res. (2004) Feb 1;64(3):p817-820.)。

また、同様に本発明で Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の一つであることが明らかとなつた GALNT3 は、該 GALNT3 遺伝子によりコードされるポリペプチドが 633 アミノ酸からなり、GalNac 糖転移酵素ファミリー内の他の酵素と非常に相同性が高い(非特許文献 41 : J Biol Chem. (1999) Sep 3;274(36):25362-25370)。

GALNT3 と骨及び/又は関節疾患の関連については、現在までのところ知られて

いない。GALNT3 タンパク質は、ゴルジ体上の膜型酵素であって、GalNAc-糖転移酵素である。脾臓や甲状腺など腺組織での発現が多い。GALNT3 のある種の突然変異遺伝子は家族性腫状石灰症の原因となる（非特許文献 42 : Nature Genetics (2004) 36, p579-581）。また、胃癌・肺臓癌などで GALNT3 タンパク質が発現する5 ことが知られている（非特許文献 43 : Cancer Sci. (2003) Jan;94(1):p32-36）。

また、同様に本発明で Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の一つであることが明らかとなつた HCK は、該 HCK 遺伝子によりコードされるポリペプチドが 526 アミノ酸からなり、Hematopoietic cell kinase であり、血球系細胞で発現することが知られ10 ている。また、HCK タンパク質は、Src チロシンキナーゼファミリーに属する（非特許文献 44 : Int J Biochem Cell Biol. (1995) Jun;27(6):p551-63.）。SH2/ SH3 ドメインを持ちリン酸化によって活性化される。また、塩化水銀でも活性化される（非特許文献 45 : Eur. J. Biochem. (2000) Dec;267(24):p7201-8）。

HCK と骨及び／又は関節疾患の関連については、現在までのところ知られていない。HCK タンパク質は、細胞増殖や免疫反応での重要なシグナル伝達因子であつて、gp130 (IL-6R や LIFR のシグナル伝達コンポーネント) からのシグナルで活性化される（非特許文献 46 : Mol Cell Biol. (2001) Dec;21(23):p8068-81）。HCK タンパク質は、Ras GAP や STAT5などをリン酸化し、免疫グロブリンレセプターのシグナル伝達にも関与する（非特許文献 47 : J Biol Chem. (1995) Jun 16; 20 270(24):14718-24.；非特許文献 48 : EMBO J. (2002) Nov 1;21(21):p5766-74）。HCK タンパク質は、LAMA84 細胞において、imatinibmesylate で発現上昇及び／又は活性化される（非特許文献 49 : Blood. (2004) Jul 15;104(2):p509-18. Epub 2004 Mar 23）。また、HCK タンパク質は、骨髄腫などを増殖させる（非特許文献 50 : Exp Hematol. (1997) Dec;25(13):p1367-77）。

25

発明の開示

本発明が解決しようとする課題は、骨及び／又は関節疾患の一つである変形性関節症と深い関連性のある転写因子 Runx2/Cbfa1 に着目し、Runx2/Cbfa1 欠損マ

ウス由来初代軟骨細胞又は Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損マウス由来軟骨細胞株に Runx2/Cbfa1 を導入することにより、発現が誘導される遺伝子を同定し、新規機能として軟骨分化制御作用を持つ遺伝子を見出し、これらの遺伝子を変形性関節症などの骨及び／又は関節疾患の診断・制御・治療を目的とする手段として使用することである。さらには、該遺伝子がコードするポリペプチド、該ポリペプチドに対する抗体、該遺伝子のトランスジェニック動物、骨及び／又は関節疾患好ましくは変形性関節症のモデル動物を提供することである。また、他の本発明の課題は、上記のものを利用して、該ポリペプチドの作用若しくは発現を調節する化合物のスクリーニングを行うことであり、さらには、スクリーニングにより選別される化合物を提供することであり、また、これらを利用した疾病的診断手段、治療薬を提供するものである。

この出願は、前記の課題を解決する第 1 発明として、病態に関連した転写因子を該転写因子の欠失した細胞株又は初代培養細胞で発現させ、その際発現が誘導又は抑制される遺伝子を、例えばサブトラクション法又は DNA チップ法等によりスクリーニングすることにより、病態関連遺伝子を取得する方法を提供する。好ましくは、Runx2/Cbfa1 を Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損軟骨細胞株又は Runx2/Cbfa1 欠損マウス由来初代軟骨細胞で発現させ、その際に発現が誘導される遺伝子を、例えばサブトラクション法又は DNA チップ法等によりスクリーニングすることにより、Runx2/Cbfa1 に関する病態の関連遺伝子を取得する方法を提供する。言い換えると、この出願は、病態に関連した転写因子を該転写因子の欠失した細胞に導入することにより、従来法よりバックグラウンドの低く検出感度の優れた病態関連遺伝子探索方法を提供する。例えば、Runx2/Cbfa1 を、Runx2/Cbfa1 欠損軟骨細胞株又は Runx2/Cbfa1 欠損初代培養細胞で発現させ、その際に発現が誘導又は抑制される遺伝子は、軟骨分化制御関連遺伝子としてスクリーニングすることをができる。

この出願は、第 2 発明として、前記第 1 発明に用いる Runx2/Cbfa1 欠損マウス由来の初代軟骨細胞又は培養軟骨細胞、及び Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損マウス由来軟骨細胞株を提供する。言い換えると、これらの細胞を用いた前記第 1 発明の

遺伝子取得方法は、転写因子 Cbfal が欠失しているため、内在性 Cbfal による恒常的な遺伝子誘導がなく、従来法よりバックグラウンドの低く、検出感度に優れた遺伝子誘導及び／又は抑制系を提供する。本発明で好ましく用いることのできる Runx2/Cbfal 及び p53 欠損マウス由来軟骨細胞株は、RU-1 株及び RU-22 株として独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センター（茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6) にブタ・ペスト条約の規定下で 2003 年 8 月 5 日付（原寄託）で国際寄託され、それぞれ受託番号 FERM BP-10137 (RU-1 株) 及び受託番号 FERM BP-10138 (RU-22 株) が付与されている。

この出願は、第 3 発明として、前記第 2 発明の細胞又は細胞株を用いて Cbfal を強制発現させた際に、発現が誘導される遺伝子のポリヌクレオチドを提供する。これらの遺伝子は PCR 遺伝子増幅モニター法においても Runx2/Cbfal による誘導が再確認されており、さらに野生型マウス胎仔骨格と比して Runx2/Cbfal 欠損マウス胎仔骨格では、発現が抑制されている遺伝子である。具体的には、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、又は 25 に示される塩基配列を有し、Runx2/Cbfal の発現によって発現が誘導されるポリヌクレオチドを提供する。

好ましくは、II 型コラーゲンプロモーターによる軟骨特異的トランスジェニックマウスにおいて、軟骨分化促進作用を有するタンパク質をコードし、配列番号 5 に示される塩基配列を有する遺伝子のポリヌクレオチド、軟骨分化抑制作用を有するタンパク質をコードし、配列番号 3 に示される塩基配列を有する遺伝子のポリヌクレオチド、軟骨分化促進作用を有するタンパク質をコードし、配列番号 1 に示される塩基配列を有する遺伝子のポリヌクレオチド、軟骨分化抑制作用を有するタンパク質をコードし、配列番号 15 に示される塩基配列を有する遺伝子のポリヌクレオチド、及び、軟骨組織形成抑制作用を有するタンパク質をコードし、配列番号 25 に示される塩基配列を有する遺伝子のポリヌクレオチドを提供する。さらに、配列が新規である、配列番号 9 に示される塩基配列を有する遺伝子をコードするポリヌクレオチドを提供する。

前記の Runx2/Cbfal 下流遺伝子はマウス由来であるが、データベースをサーチ

することにより容易に、相当するヒトホモログを同定することが可能であり、これらのヒトホモログが軟骨分化に対し、類似した作用を持つことは容易に類推できる。また、これらの遺伝子の情報からハイブリダイゼーション法により、類似した遺伝子を取得することは容易に可能であり、得られた遺伝子が軟骨に対して類似した機能を持つことは容易に類推できる。従って、配列番号 27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、又は 51 に示される塩基配列を有する、上記のマウス由来ポリヌクレオチドに対するヒトホモログポリヌクレオチドもまた提供する。

さらに、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、又は 25 に示される塩基配列を有するポリヌクレオチドのコードするポリペプチドと 65% 以上の相同性を有し、かつ軟骨分化を促進又は抑制する作用を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチドを提供する。またさらに、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、又は 25 に示される塩基配列を有するポリヌクレオチド又はその相補鎖とストリンジエントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドであり、軟骨分化を促進又は抑制する作用を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチドを提供する。

また、上記ポリヌクレオチド又はその相補鎖を含む組換え DNA ベクター、該組換え DNA ベクターを用いて形質転換した形質転換体、該ポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチド（具体的には、配列番号 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、又は 52 に示されるアミノ酸配列を含むポリペプチド；該アミノ酸配列において 1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列を含み、かつ軟骨分化を促進又は抑制する作用を有するポリペプチド；該アミノ酸配列と少なくとも 65% 以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、かつ軟骨分化を促進又は抑制する作用を有するポリペプチド）、上記ポリヌクレオチドからなる遺伝子の発現を調節するアンチセンスポリヌクレオチド、上記ポリヌクレオチドからなる遺伝子の発現を調節する RNAi 分子、並びに上記ポリペプチドに対する抗体を提供する。

また、この出願は第4の発明として、骨及び／又は関節疾患の治療薬及び／又は予防薬のスクリーニング方法を提供する。本発明が提供するスクリーニング方法は、上記ポリヌクレオチド（Runx2/Cbfa1 下流遺伝子）又は該ポリヌクレオチドによりコードされるタンパク質を用いるものであり、該方法により、*in vitro* 5 及び *in vivo* で、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現を制御する化合物、及び Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のコードするタンパク質の活性を制御する化合物を取得することができる。

前記方法により軟骨分化抑制を示すことの明らかになった Runx2/Cbfa1 下流遺伝子は、該遺伝子のポリヌクレオチド、該遺伝子がコードするポリペプチド、該 10 遺伝子のポリヌクレオチドを含むベクター、遺伝子発現やタンパク質の作用を活性化する化合物などを用いることにより、骨及び／又は関節疾患（好ましくは変形性関節症）で見られる軟骨分化亢進に対し、抑制効果が期待でき、治療及び／又は予防効果が期待できる。一方、軟骨分化促進を示すことの明らかになった Runx2/Cbfa1 下流遺伝子は、このタンパク質の作用を阻害する化合物、遺伝子発現 15 を阻害する化合物、抗体、RNAi 分子、アンチセンスポリヌクレオチドなどを取得することによって、骨及び／又は関節疾患（好ましくは変形性関節症）の軟骨分化亢進に対し抑制効果が期待でき、治療及び／又は予防効果が期待できる。

また、前記方法によりスクリーニングされた病態関連遺伝子、例えば軟骨分化の抑制又は促進を示すことの明らかになった Runx2/Cbfa1 下流遺伝子について、 20 該遺伝子のポリヌクレオチド、該遺伝子がコードするポリペプチド、該遺伝子のポリヌクレオチドを含むベクター、遺伝子発現やタンパク質の作用を活性化する化合物などを用いることにより、疾患、好ましくは骨及び／又は関節疾患（例えば変形性関節症）の診断を行うことができる。

さらに、この出願は、第5の発明として、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子に関連する 25 トランスジェニック動物、すなわち、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現強度を増強又は低下させた骨及び／又は関節疾患のモデル用トランスジェニック動物を提供する。好ましくはII型コラーゲンプロモーターにより Runx2/Cbfa1 下流遺伝子を軟骨特異的に発現させたトランスジェニックマウスを提供する。軟骨分化促進作

用を有する Runx2/Cbf α 1 下流遺伝子のトランスジェニックマウスは、変形性関節症に類似した表現型をもつ可能性があり、変形性関節症の有用な病態モデルを提供する。この病態モデルは、医薬品候補化合物のスクリーニング方法を提供し、さらに病態解明の有用なツールとなる。また、本発明は、Runx2/Cbf α 1 下流遺伝子のポリヌクレオチド又はその相補鎖を含む DNA ベクター、該 DNA ベクターで形質転換された形質転換体、該ポリヌクレオチドがコードするタンパクそのもの、アンチセンスポリヌクレオチド、RNAi 分子、抗体、又は上記スクリーニング方法により選択された化合物などを投与することによる、骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症のモデル動物の製造方法を提供する。

10

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明の Runx2/Cbf α 1 及び p53 欠損細胞株、Runx2/Cbf α 1 欠損マウス由来初代軟骨培養細胞の形態を示す、光学位相差顕微鏡（100 倍）による写真である。RU-1 及び RU-22 は、Runx2/Cbf α 1 及び p53 欠損細胞株を示す。

15 図 2 A 及び B は、本発明の Runx2/Cbf α 1 及び p53 欠損細胞株（RU-1 及び RU-22）の II 型コラーゲン（A）及び X 型コラーゲン（B）の、PCR 遺伝子増幅モニター法による発現解析結果である。それぞれの細胞株をコンフルエントになるまで培養し、total RNA 抽出を行った。その後、cDNA を合成し、その cDNA を鋳型として、PCR 遺伝子増幅モニター法による発現解析を行った。各サンプルは GAPDH の発現を同時に測定し、発現量は GAPDH の値を 1000 としたときの相対値として表した。

20 図 3 A 及び B は、本発明の Runx2/Cbf α 1 及び p53 欠損細胞株（RU-1）にアデノウイルスを用いて Runx2/Cbf α 1 を強制発現した際の Cbf α 1 及び軟骨分化関連マーカーの遺伝子発現解析結果（A : Cbf α 1, PTH/PTHrPR, TypeX Collagen ; B : MMP 13, ALP, BSP）である。Runx2/Cbf α 1 強制発現後 0 日目～15 日目までの、BMP-2 の存在下及び非存在下での遺伝子発現の経時変化を、PCR 遺伝子増幅モニター法により測定した。

25 図 4 A 及び B は、本発明の Runx2/Cbf α 1 及び p53 欠損細胞株（RU-1）にアデノウイルスを用いて Runx2/Cbf α 1 を強制発現した際の軟骨分化関連マーカー及び HN

OEL-iso の遺伝子発現解析結果 (A : Ihh, HNOEL-iso, Osteopontin ; B : IL11, Osteocalcin) である。Runx2/Cbfal 強制発現後 0 日目～15 日目までの、BMP-2 の存在下及び非存在下での遺伝子発現の経時変化を、PCR 遺伝子増幅モニター法により測定した。

- 5 図 5 A 及び B は、本発明の Runx2/Cbfal 及び p53 欠損細胞株 (RU-22) にアデノウイルスを用いて Runx2/Cbfal を強制発現した際の Cbfal 及び軟骨分化関連マーカーの遺伝子発現解析結果 (A : Cbfal, PTH/PTHrPR, TypeX Collagen ; B : MMP 13, ALP, BSP) である。Runx2/Cbfal 強制発現後 0 日目～15 日目までの、BMP-2 の存在下及び非存在下での遺伝子発現の経時変化を、PCR 遺伝子増幅モニター法 10 により測定した。

- 15 図 6 A 及び B は、本発明の Runx2/Cbfal 及び p53 欠損細胞株 (RU-22) にアデノウイルスを用いて Runx2/Cbfal を強制発現した際の軟骨分化関連マーカー及び HN OEL-iso の遺伝子発現解析結果 (A : Ihh, HNOEL-iso ; B : IL11, Osteocalcin, Osteopontin) である。Runx2/Cbfal 強制発現後 0 日目～15 日目までの、BMP-2 の存在下及び非存在下での遺伝子発現の経時変化を、PCR 遺伝子増幅モニター法により測定した。

- 20 図 7 A 及び B は、本発明の Runx2/Cbfal 欠損マウス由来初代軟骨培養細胞にアデノウイルスを用いて Runx2/Cbfal を強制発現した際の Cbfal 及び軟骨分化関連マーカーの遺伝子発現解析結果 (A : Cbfal, PTH/PTHrPR, TypeX Collagen ; B : MMP13, ALP, BSP) である。Runx2/Cbfal 強制発現後 0 日目～15 日目までの、BMP-2 の存在下及び非存在下での遺伝子発現の経時変化を、PCR 遺伝子増幅モニター法により測定した。

- 25 図 8 A 及び B は、本発明の Runx2/Cbfal 欠損マウス由来初代軟骨培養細胞にアデノウイルスを用いて Runx2/Cbfal を強制発現した際の軟骨分化関連マーカー及び HNOEL-iso の遺伝子発現解析結果 (A : Ihh, HNOEL-iso ; B : IL11, Osteocalcin, Osteopontin) である。Runx2/Cbfal 強制発現後 0 日目～15 日目までの、BMP-2 の存在下及び非存在下での遺伝子発現の経時変化を、PCR 遺伝子増幅モニター法により測定した。

図9は、Runx2/Cbfal及びp53欠損細胞株（RU-1、RU-22）、及びRunx2/Cbfal欠損マウス由来初代培養細胞にそれぞれアデノウイルスによりRunx2/Cbfalを強制発現誘導し、1日目に誘導されてくる遺伝子をDNAマイクロアレイにより解析した結果である。

- 5 図10は、DNAマイクロアレイ解析においてRunx2/Cbfalにより誘導されることが明らかとなった遺伝子について、PCR遺伝子増幅モニター法によりRunx2/Cbfalによる誘導を再確認した実験結果である。それぞれの遺伝子（Cbfal, Tem8, WISP2）はDNAマイクロアレイにより誘導の確認された細胞株（RU-1）を用いて、誘導の再確認を行った。
- 10 図11は、DNAマイクロアレイ解析においてRunx2/Cbfalにより誘導されることが明らかとなった遺伝子について、PCR遺伝子増幅モニター法によりRunx2/Cbfalによる誘導を再確認した実験結果である。それぞれの遺伝子（Cbfal, kEST, MYB binding protein (p160) 1a, Nopp140）はDNAマイクロアレイにより誘導の確認された細胞株（RU-22）を用いて、誘導の再確認を行った。
- 15 図12A～Cは、DNAマイクロアレイ解析においてRunx2/Cbfalにより誘導されることが明らかとなった遺伝子について、PCR遺伝子増幅モニター法によりRunx2/Cbfalによる誘導を再確認した実験結果である。それぞれの遺伝子はDNAマイクロアレイにより誘導の確認された初代培養細胞を用いて、誘導の再確認を行った。
- 20 図13A及びBは、DNAマイクロアレイ解析においてRunx2/Cbfalにより誘導されることが明らかとなった遺伝子について、野生型とRunx2/Cbfal欠損マウスの胎生期骨格での発現解析を行った結果である。野生型マウス(WT)の胎生13.5日目、15.5日目、18.5日目、Runx2/Cbfal欠損マウス(KO)の胎生18.5日の骨格よりtotal RNAを抽出し、cDNAを合成した。その後、それぞれの合成したcDNAを鋳型として、PCR遺伝子増幅モニター法により、発現解析を行った。（軟骨細胞株）
- 25 図14A～Cは、DNAマイクロアレイ解析においてRunx2/Cbfalにより誘導されることが明らかとなった遺伝子について、野生型とRunx2/Cbfal欠損マウスの

胎生期骨格での発現解析を行った結果である。野生型マウス (WT) の胎生 13. 5 日目、15. 5 日目、18. 5 日目、Runx2/Cbfα1 欠損マウス (KO) の胎生 18. 5 日目の骨格より total RNA を抽出し、cDNA を合成した。その後、それぞれの合成した cDNA を鑄型として、PCR 遺伝子増幅モニター法により、発現解析を行った。（初代軟骨培養細胞）

図 15 は、Wisp2 トランスジェニックマウスの下半身骨格の切片の HE 染色像 (HE) 及び II 型コラーゲン (Col2a1) 、PTH レセプター (Pthr1) 、X 型コラーゲン (Col10a1) 、オステオポンチン (Osteopontin) の *in situ hybridization* 法による発現解析の結果の像を示す写真である。野生型マウス (Wt) に比較して、Wisp2 トランスジェニックマウス (Wisp2 tg) では、軟骨の分化が遅延していることを示唆している。

図 16 A 及び B は、Wisp2 トランスジェニックマウスの下半身骨格の HE 染色像を示す写真である。野生型 (WT ; A) に比較して、Wisp2 トランスジェニックマウス (WISP2 ; B) では、軟骨の分化が遅延していることを示唆している。

図 17 A 及び B は、Nopp140 トランスジェニックマウスの外観 (A) 及び脛骨の HE 染色像 (B) を示す写真である。野生型 (Wt) に比較して、Nopp140 トランスジェニックマウス (Nopp140 tg) では、軟骨の分化がある特定の段階で促進していることを示唆している。

図 18 A 及び B は、Tem8 トランスジェニックマウスの頭部の外観 (A) 及び骨格染色像 (B) を示す写真である。野生型 (Wild type) に比較して、Tem8 トランスジェニックマウス (Tem8) では、軟骨の分化が促進していることを示している。

図 19 A は、Hck トランスジェニックマウスの胎生 14.5 日目の外観 (A-②) 、骨格染色像 (A-①) を示す写真である。

図 19 B 及び C は、HE 染色像 (B-①、HE) 及び I 型コラーゲン (B-② : Col11a1) 、II 型コラーゲン (B-③ : Col2a1) 、X 型コラーゲン (B-④ : Col10a1) 、オステオポンチン (B-⑤ : Osteopontin) 、インディアンヘッジホッグ (B-⑥ : Ihh) 、PTH レセプター (B-⑦ : Pthr1) 、Hck (B-⑧) 、MMP13 (C-

①)、BSP (C-②)、VEGF (C-③) の *in situ hybridization* による発現解析の像、並びに TRAP 染色による破骨細胞の解析像 (C-④) を示す写真である。HCK トランスジェニックマウスは身体が小さく、四肢が太く短く、軟骨組織には分化異常が認められた。

5 図 20 は、HCK トランスジェニックマウスの胎生 16.5 日目の HE 染色 (HE)、I I 型コラーゲン (Col2a1)、PTH レセプター (PthRP)、X 型コラーゲン (Col10a1) の *in situ hybridization* による発現解析を示す写真である。HCK トランスジェニックマウスの脛骨では、組織化されていない異常な細胞増殖により、正常な成長軟骨板が形成されず、長軸方向への成長が異常であった。

10 図 21 A～C は、HCK トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の外観 (A)、骨格染色像 (B)、HE 染色 (C) の結果を示す写真である。HCK トランスジェニックマウスは野生型と比較して、身体が小さく、腹部が突き出しており、四肢が太く短かった (図 21 A)。また、鼻と上顎の間が分裂しており、鼻と上顎の融合過程が阻害されていた。骨格染色ではアリザリンレッドで染色される石灰化組織 15 が減少、アルシアンブルーで染色される細胞外マトリックスが増加していることが明らかになった (図 21 B)。HE 染色像においてはこのマウスの軟骨細胞は未熟であり、その周辺で間葉系細胞の侵入、増殖が認められた。内軟骨性骨で近位一遠位軸の方向性が失われており、異常な形状を示した。成長版は組織化され おらず、関節は癒合していた (図 21 C)。

20 図 22 A は、HCK トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の外観 (A-①)、骨格染色像 (A-②) を示す写真である。

図 22 B 及び C は、HE-Kossa 染色像 (B-① : HE Kossa) 及び I 型コラーゲン (B-② : Col1a1)、II 型コラーゲン (B-③ : Col2a1)、X 型コラーゲン (B-④ : Col10a1)、オステオポンチン (B-⑤ : Osteopomtin)、オステオカルシン (B-⑥ : Osteocalcin)、PTH レセプター (B-⑦ : Pthr1)、インディアンヘッジホッグ (B-⑧ : Ihh)、Hck (C-①)、MMP13 (C-②)、BSP (C-③) の *in situ hybridization* による発現解析像、並びに TRAP 染色による破骨細胞の解析像 (C-④) とサフラニン O 染色によるプロテオグリカンの解析像 (C-⑤)

を示す写真である。Col2a1 を発現する軟骨細胞は減少しており、骨は正常な過程を経ずに間葉系細胞の侵入と増殖を伴って形成されていた。

図 2 3 A 及び B は、GALNT3 トランスジェニックマウス作製のための遺伝子構築物の構造 (A) 、及び GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の外観 5 を示す写真 (B) である。野生型マウス (wt) と比較して、GALNT3 トランスジェニッ 10 ニックマウス (Galnt3 tg) は身体が小さく、四肢が短く、胸部は小さく、腹部は 突き出していた。

図 2 4 は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の骨格染色像を 15 示す写真である。野生型マウス (Wild type) と比較して、GALNT3 トランスジェニッ 20 ニックマウス (Galnt3 tg) は胸郭が小さく、内軟骨性骨化による石灰化した骨が 顕著に減少していた。

図 2 5 A 及び B は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 16.5 日目の脛骨 15 の HE-Kossa 染色像を示す写真である (図中 B は A の部分的な拡大像)。野生型 (w 20 t) では血管侵入が始まっているが、GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) ではそれが遅れており、関節腔の形成も不十分であった。

図 2 6 は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 16.5 日目の脛骨の *in situ* 25 *hybridization* 法による II 型コラーゲン (Col2a1) の発現解析結果を示す写真 である。野生型マウス (Wild type) と比較して、GALNT3 トランスジェニックマ 30 ウス (Galnt3 tg) では II 型コラーゲンの発現は異常な分布を示した。

図 2 7 は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 16.5 日目の脛骨の *in situ* 35 *hybridization* 法による X 型コラーゲン (Col10a1) の発現解析結果を示す写真 である。X 型コラーゲンの発現は野生型 (wild type) 、GALNT3 トランスジェニッ 40 クマウス (Galnt3 tg) ともに肥大軟骨で認められた。

図 2 8 は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 16.5 日目の脛骨の *in situ* 45 *hybridization* 法によるオステオポンチンの発現解析結果を示す写真である。 オステオポンチンの発現は野生型 (wild type) 、GALNT3 トランスジェニックマ 50 ウス (Galnt3 tg) ともに肥大軟骨で認められた。

図 2 9 A 及び B は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日日の脛骨

の in situ hybridization 法 (A : mRNA) 及び免疫染色法 (B : protein) によるアグリカンの発現解析結果を示す写真である。アグリカンの mRNA の発現 (A) は野生型マウス (wt) と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) では若干上昇していたが、タンパクレベル (B : protein) では減少していた。

5 図 3 0 は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 16.5 日目の脛骨のサフラン 0 染色の結果を示す写真である。野生型マウス (wild type) と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) では染色性が顕著に低下しており、プロテオグリカン含量が顕著に減少していることが明らかとなった。

10 図 3 1 A 及び B は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の距骨の PAS 染色の結果を示す写真である (図中の B は A の部分的な拡大像である)。野生型マウス (wt) と比較して、GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) は染色性が増加しており、ムチン様の糖タンパク質が増加していることが明らかになった。

15 図 3 2 は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の脛骨のフィブロネクチンの免疫染色像を示す写真である。野生型マウス (wt) と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) では軟骨細胞間の距離が狭く、細胞外マトリックス量が低下していることが明らかになった。

20 図 3 3 A は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の脛骨を Brdu ラベルにより軟骨細胞の増殖を解析した結果を示す写真である。野生型マウス (wt) と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) では軟骨細胞の増殖が亢進していることが明らかになった。

図 3 3 B は、Brdu 陽性細胞を数を比較したグラフを示す。

25 図 3 4 は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の脛骨におけるアポトーシスを tunnel 染色により解析した結果を示す写真である。野生型マウス (wt) と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) では軟骨のアポトーシスが亢進していることが明らかになった。

発明の実施をするための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。本願は、2003年10月20日に出願された日本国特許出願第2003-359172号の優先権を主張するものであり、上記特許出願の明細書及び／又は図面に記載される内容を包含する。

5

[骨及び／又は関節疾患の定義]

本発明において、骨及び／又は関節疾患とは、骨格を形成する骨及び軟骨の異常を症状の一つとする、全身性若しくは関節に主病変を生じる疾患の総称である。より具体的には、骨分化及び軟骨分化と病変の発症に結びつきが示されていることと定義することもできる。本発明における骨及び／又は関節疾患は、好ましくは軟骨分化関連疾患である。代表的な骨及び／又は関節疾患には、変形性関節症、慢性関節リウマチなどを示すことができる。また、若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎、Reiter症候群、全身性エリテマトーデズ(SLE)、進行性全身性硬化症、Charcot関節(神経障害性関節症)、CPPD結晶沈着症、BCP結晶沈着症、痛風も、10 関節炎を病変の一つとして伴う場合があり、広義の骨及び／又は関節疾患に含まれる。また、骨分化と病変との関連という点から、骨粗鬆症も広義の骨及び／又は関節疾患に含まれる。

10

15

20

25

25

変形性関節症は、関節軟骨の変性、磨耗及び軟骨下骨の硬化、増殖性変化を特徴とする疾患であり、2次的な滑膜炎も観察される。変形性関節症は加齢を基盤とした多因子性疾患と考えられており、リスクファクターとしては、加齢以外に性別(女性)、肥満、外傷(靭帯・半月板損傷など)が考えられているが、その病因には不明な点が多い。変形性関節症の関節軟骨においては、正常永久軟骨では見られない肥大軟骨マーカーの発現亢進、石灰化が見られることが知られており、軟骨の肥大化(分化亢進)は変形性関節症の発症に関与していることが示唆されている。したがって、軟骨分化を制御することにより、変形性関節症の症状を改善できると思われる。

[Runx2/Cbfa1下流遺伝子の定義]

本発明において、Runx2/Cbfa1 によりその発現が誘導される遺伝子を Runx2/Cbfa1 下流遺伝子という。Runx2/Cbfa1 下流遺伝子は特に断らない限り、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、又は 25 に示される塩基配列を有する遺伝子及び配列番号 27、29、31、33、35、37、5 39、41、43、45、47、49、又は 51 に示される塩基配列を有するヒトホモログ遺伝子（ヒトホモログポリヌクレオチド）及び Runx2/Cbfa1 により誘導される遺伝子と同等の機能を有する遺伝子から選択されたいずれか 1 つ又は複数の任意の遺伝子を示す用語として用いられる（表 1）。ここで言う Runx2/Cbfa1 により誘導される遺伝子と同等の機能を有する遺伝子とは、具体的には、マウス・ヒト以外の動物種におけるカウンターパート遺伝子を例示することができる。これらの遺伝子がコードするポリペプチドのアミノ酸配列は、それぞれ配列番号 10 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、又は 52 に示す。これらの遺伝子は、Runx2/Cbfa1 によりその発現が誘導されるため、軟骨分化制御作用を有し、また、軟骨分化制御に関連する疾患又は病態に関与する可能性がある。

表1

Runx2/Cbfa1 下流遺伝子一覧表

配列番号	マウス遺伝子名	配列番号	ヒトホモログ遺伝子名
1	tumor endothelial marker 8 precursor (Tem8)	27	Homo sapiens tumor endothelial marker 8 (TEM8), transcript variant 1
3	WNT1 inducible signaling pathway protein 2 (Wisp2)	29	Homo sapiens WNT1 inducible signaling pathway protein 2 (WISP2),
5	nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1 (Nolc1) (Nopp140)	31	Homo sapiens nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1 (NOLC1),
7	MYB binding protein (P160) 1a (Mybbp1a)	33	Homo sapiens MYB binding protein (P160) 1a (MYBBP1A),
9	DNA segment, Chr 13, Wayne State University 123, expressed (k. EST)	35	Homo sapiens hypothetical protein FLJ20303
11	RIKEN cDNA 2810002E22 gene (HNOEL-iso homolog)	37	Homo sapiens HNOEL-iso protein (HNOEL-iso),
13	BRP39	39	YKL40(gp39) Homo sapiens chitinase 3-like 1 (cartilage glycoprotein-39)
15	hemopoietic cell kinase (HCK)	41	hemopoietic cell kinase (HCK)
17	lysyl oxidase-like 2 (LOXL2)	43	lysyl oxidase-like 2 (LOXL2)
19	protein tyrosine phosphatase, receptor-type, F interacting protein, binding protein 2 (PPFIBP2)	45	PTPRF interacting protein (PPFIBP2) (lirrin beta 2)
21	WNT1 inducible signaling pathway protein 1 (Wisp1)	47	WNT1 inducible signaling pathway protein 1 (WISP1),
23	placental growth factor (PIGF)	49	placental growth factor, vascular endothelial growth factor-related protein (PGF)
25	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyl transferase 3 (GALNT3)	51	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3 (GalNAc-T3) (GALNT3),

[骨及び／又は関節疾患関連遺伝子]

本発明は、骨及び／又は関節疾患関連遺伝子のポリヌクレオチドに関する。好ましくは、Runx2/Cbfa1 により誘導され、なおかつ、軟骨分化に対して促進又は抑制作用を示す遺伝子のポリヌクレオチドに関する。特に好ましくは、前記のこととに加え、変形性関節炎に関連する遺伝子のポリヌクレオチドに関する。すなわち、前記の遺伝子は Runx2/Cbfa1 の欠損したマウス由来初代軟骨細胞又は Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損軟骨細胞株に Runx2/Cbfa1 を導入した際に、発現が誘導又は抑制される遺伝子を、例えばサプトラクション法、DNA マイクロアレイ (DNA チップ) を用いてスクリーニングすることにより同定することができる。

Runx2/Cbfa1 の欠損したマウス由来の初代軟骨細胞及び Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損軟骨細胞株の調製については、[細胞・細胞株]の項に記載されており、また、これらの細胞に Runx2/Cbfa1 を導入する方法は当業者に公知の遺伝子組換え手法（形質転換法）を用いることができる。より具体的な手順の例を実施例 2 に記載する。

前記により同定された Runx2/Cbfa1 により誘導される遺伝子のポリヌクレオチド（表 1 の左欄）はマウス由来であるが、公共のデータベースを調査することにより、容易にヒトホモログを特定することができる。公共のデータベース（例えば GeneBank）を調査することにより特定されたヒトホモログの塩基配列を配列番号 27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、又は 51 に示す（表 1 の右欄）。また、ヒトホモログは公共のデータベースを相同性検索することにより、特定することもできる。その場合は、上記遺伝子によりコードされるポリペプチドと少なくとも 60%以上、好ましくは少なくとも 65%以上の相同性を有するタンパク質をコードする遺伝子の中から、最も相同性の高いタンパク質をコードする遺伝子を選別することにより、特定することができる。

タンパク質の相同性検索は当業者に公知であり、例えば公知のタンパク質相同性検索プログラム BLAST (Altschul S. F. ら (1990) Basic local alignment search tool. J. Mol. Biol. 215:403-410 ; Karlin S., and Altschul S. F. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268)などを利用して容易に相同性を求める

ことができる。

さらに、実験的には、前記の Runx2/Cbfa1 により誘導される遺伝子をコードするポリヌクレオチド若しくはその相補鎖をプローブとして、ストリンジエントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドを得ることにより、例えばヒトにおいて、マウス由来の遺伝子と相同性が高く、機能的にも同等である遺伝子を特定することができる。このようにして得られたヒトホモログが、軟骨分化に対し、同等の機能を保持することは容易に類推できる。本発明における「ストリンジエントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド」は、例えば、Molecular Cloning 第2版 (J. Sambrook et al. (1989)) に記載の方法により得ることができる。ここで、「ストリンジエントな条件下でハイブリダイズする」とは、例えば、6×SSC、0.5%SDS 及び 50% ホルムアミドの溶液中で 42°C にて加温した後、0.1×SSC、0.5%SDS の溶液中で 68°C にて洗浄する条件でも依然として陽性のハイブリダイゼーションのシグナルが観察されることを表す。

以上のようにして得られるポリヌクレオチドが、実際に軟骨分化を促進又は抑制する作用を有するタンパク質をコードするか否かは、例えば実施例 8 及び 9 に示す手法を用いて、当該ポリヌクレオチドを発現させた場合に軟骨分化を促進又は抑制するか否かを試験することにより確認することができる。

Runx2/Cbfa1 により発現が誘導され、かつ PCR 遺伝子増幅モニター法で再現性が確認され、さらに、野生型マウス胎仔骨格に比べて Runx2/Cbfa1 欠損マウス骨格において発現の抑制されている遺伝子をコードするポリヌクレオチドのうち、配列番号 9 に示される塩基配列を有する新規遺伝子をコードするポリヌクレオチドがある。この遺伝子は、解析に用いた DNA マイクロアレイにおいて、グラス上にスポットされた配列の元となる配列は、公共のデータベース上に存在するが、遺伝子の一部分の配列のみが示されているにすぎない。本発明においては、その配列を元に RACE 法により新規遺伝子の全長配列を同定したものである。解析に用いた DNA マイクロアレイには、このような部分配列のみが知られた遺伝子が数多くスポットされており、これらはいずれも RACE 法により全長配列を決めることができる。したがって、この方法を用いて、Runx2/Cbfa1 により発現が誘導又は抑

制されている EST が同定でき、さらに RACE 法により全長遺伝子を解析することにより、新規遺伝子を同定することができる。このように同定された遺伝子も、他の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子と同様に、Runx2/Cbfa1 により制御され、好ましくは軟骨分化を制御する作用を持ち、さらに好ましくは骨及び／又は関節疾患、例えば変形性関節炎に関連する遺伝子である可能性がある。

また、配列番号 3 及び 15 に示される塩基配列を有するポリヌクレオチドは軟骨分化抑制作用を有し、一方、配列番号 5 及び 1 に示される塩基配列を有するポリヌクレオチドは軟骨分化促進作用を有する。さらに配列番号 25 に示される塩基配列を有するポリヌクレオチドは軟骨組織の形成を抑制する作用を有する。

本発明の遺伝子のポリヌクレオチドの塩基配列は、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、又は 51 で示されるものである。さらに、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、若しくは 51 で示される DNA 配列又は公共のデータベースに記載の塩基配列において 1 ないし数個の DNA の欠失、置換、付加などの変異あるいは誘発変異を有する DNA 配列であってもよい。DNA の欠失、置換、付加あるいは挿入の手段自体は公知であり、エキソヌクレアーゼを用いた欠失変異体の作製法、部位特異的突然変異誘発法などが挙げられる。

また、本発明の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子は、遺伝子によっては、異なるスプライシング部位による複数のアイソフォームが存在することがある。これらのアイソフォームは互いに機能的に類似することは容易に類推することができ、本発明における Runx2/Cbfa1 下流遺伝子に含まれるものである。

25 [一部の塩基配列からの全長の塩基配列のクローニング]

Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の一部の塩基配列が明らかであれば、当業者はこれらの部分塩基配列情報に基づいて、該遺伝子の全長配列を明らかにすることができる。全長塩基配列は、例えば *in silico* クローニングによって取得することができる。

きる。すなわち、公共データベースに集積されている膨大な EST 情報を対象として、該遺伝子の一部を構成する EST の塩基配列（クエリー配列）を照合する。照合の結果に基づいて、クエリー配列と一定の長さに渡って塩基配列が一致するほかの EST 情報を取得する。得られたほかの EST 情報を新たなクエリー配列として、
5 さらに他の EST 情報の取得を繰り返す。この操作の繰り返しによって、部分的な塩基配列を共有する複数の EST のセットを得ることができる。EST のセットはクラスターと呼ばれる。クラスターを構成する EST の塩基配列を重ね合わせて一つの塩基配列に統合することにより、目的とする遺伝子の塩基配列を明らかにすることができる。

10 さらに当業者は、*in silico* クローニングによって決定された塩基配列に基づいて、PCR 用のプライマーをデザインすることができる。このプライマーを使った RT-PCR によって、設計どおりの長さを有する遺伝子断片が増幅されることを確認すれば、決定された塩基配列からなる遺伝子が実際に存在することを裏付けることができる。

15 あるいは、ノーザンプロッティングによって、*in silico* クローニングの結果を評価することもできる。決定された塩基配列情報に基づいてデザインされたプローブを使ってノーザンプロッティングを行う。その結果、上記塩基配列情報と一致するバンドが検出できれば、決定された塩基配列を有する遺伝子の存在を確認することができる。

20 *in silico* クローニングの他、実験的に目的とする遺伝子を単離することもできる。まず、EST として登録されている塩基配列情報を与えた cDNA クローン入手し、そのクローンが有する cDNA の塩基配列の全てを決定する。その結果、cDNA の全長配列を明らかにできる可能性がある。少なくとも、より長い塩基配列を明らかにすることができる。当該クローンが有する cDNA の長さは、ベクターの構
25 造が明らかであれば、あらかじめ実験的に確認することもできる。

また、EST の塩基配列情報を与えたクローンが手元に無くとも、部分塩基配列に基づいて、当該遺伝子の塩基配列が未知の部分を取得する方法は公知である。たとえば、EST をプローブとして、cDNA ライブラリーをスクリーニングすること

により、より長い塩基配列を明らかにできる場合がある。cDNA ライブラリーとしては、全長 cDNA を多く含むライブラリーを用いれば、容易に全長 cDNA クローンを単離することができる。例えば、オリゴキップ法の原理に基づいて合成された cDNA ライブラリーは、全長 cDNA を多く含むとされている。

- 5 さらに、部分的な塩基配列情報に基づいて、遺伝子の塩基配列が未知の領域を合成するための手法が公知である。たとえば RACE 法は、未知塩基配列を含む遺伝子の単離のための代表的な手法である。RACE 法においては、cDNA の末端に人為的にオリゴヌクレオチドリソナーが連結される。このオリゴヌクレオチドリソナーの塩基配列は予め既知のものである。したがって、EST として既に塩基配列が明らかな領域と、オリゴヌクレオチドリソナーの塩基配列情報に基づいて、PCR 用のプライマーをデザインすることができる。こうしてデザインされたプライマーを使った PCR によって、塩基配列が未知の領域が特異的に合成される。
- 10

RACE 法、cDNA ライブラリークローニング、公共のデータベースを用いた *in silico* クローニングなどにより、全長配列情報が取得できれば、当業者は全長配列情報に基づいて、合成 DNA を作成し、さらにその合成 DNA を結合することにより、全長配列を含むポリヌクレオチドの取得が可能である。合成 DNA を用いた方法では、任意の場所に突然変異を導入することができ、軟骨分化に対する機能を保持したままで、1～数個のアミノ酸の置換、欠失、付加を伴う改変体を作製することができる。また、このようにして得られたポリヌクレオチドは、他の手法で得られた同じ配列を含むポリヌクレオチドと同等の機能を有し、同様に用いることができる。

[遺伝子の多型について]

なお、一般に高等動物の遺伝子は、高い頻度で多型を伴う。またスプライシングの過程で相互に異なるアミノ酸配列からなるアイソフォームを生じる分子も多く存在する。多型やアイソフォームによって塩基配列が異なる遺伝子であっても、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子と同様の活性を持つ遺伝子は、いずれも本発明の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子に含まれる。

[他種におけるホモログについて]

本発明において、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子は、マウス・ヒトホモログに限らず、
他動物種におけるカウンターパートも含む。従って、マウス・ヒト以外の種にお
ける Runx2/Cbfa1 下流遺伝子とは、特に断らないときには、その種に固有の Runx
2/Cbfa1 下流遺伝子のホモログ、あるいはその個体に導入されている外来性の Ru
nx2/Cbfa1 下流遺伝子を言う。

本発明においてマウス Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のホモログとは、マウス当該遺
伝子をプローブとしてストリンジエントな条件下でハイブリダイズすることができ
き、かつマウス Runx2/Cbfa1 下流遺伝子と同等の機能を有する、マウス以外の種
に由来する遺伝子を言う。「ストリンジエントな条件下」とは、例えば、6×SSC、
0.5%SDS 及び 50% ホルムアミドの溶液中で 42°C にて加温した後、0.1×SSC、0.5%
SDS の溶液中で 68°C にて洗浄する条件でも依然として陽性のハイブリダイゼーシ
ョンのシグナルが観察されることを表す。ストリンジエンシーを大きく左右する
ハイブリダイゼーションや洗浄の温度条件は、融解温度 (T_m) に応じて調整する
ことができる。 T_m はハイブリダイズする塩基対に占める構成塩基の割合、ハイブ
リダイゼーション溶液組成（塩濃度、ホルムアミドやドデシル硫酸ナトリウム濃
度）によって変動する。従って、当業者であればこれらの条件を考慮して同等の
ストリンジエンシーを与える条件を実験又は経験的に設定することができる。こ
こで、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子と同等の機能を有する遺伝子とは、マウス又は他
の種の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子によってその発現が抑制又は促進され、マウス Ru
nx2/Cbfa1 遺伝子によりコードされるタンパク質と同一又は類似の活性又は機能
を有するタンパク質をコードする遺伝子を意味する。

マウス Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のヒトホモログ遺伝子を、公共のデータベース
で調べたところ、タンパク質のアミノ酸配列レベルの相同性が 65% 以上の値を示
すヒトホモログを特定することができた。したがって、マウスの配列から、ヒト
以外の動物種のホモログを公共のデータベースから探す場合にも、アミノ酸配列
レベルで 65% 以上の相同性を有していれば、機能的に類似したカウンターパート

である可能性がある。

[プライマー・プローブ]

プライマー又はプローブには、Runx2/Cbf_{a1} 下流遺伝子の塩基配列の全部若しくは一部からなるポリヌクレオチド、又はその相補鎖に相補的な少なくとも 15 ヌクレオチドを含むポリヌクレオチドを利用することができる。ここで「相補鎖」とは、A:T (RNA の場合は U) 、G:C の塩基対からなる 2 本鎖 DNA の一方の鎖に対する他方の鎖を指す。また、「相補的」とは、少なくとも 15 個の連続したヌクレオチド領域で完全に相補配列である場合に限られず、少なくとも 70%、好ましくは少なくとも 80%、より好ましくは 90%、さらに好ましくは 95% 以上の塩基配列上の相同性を有すればよい。塩基配列の相同性は、BLAST 等のアルゴリズムにより、決定することができる。

このようなポリヌクレオチドは、Runx2/Cbf_{a1} 下流遺伝子を検出するためのプローブとして、又は Runx2/Cbf_{a1} 下流遺伝子を増幅するためのプライマーとして利用することができる。プライマーとして用いる場合には、通常、15bp～100bp、好ましくは 15bp～35bp の鎖長を有する。また、プローブとして用いる場合には、Runx2/Cbf_{a1} 下流遺伝子（又はその相補鎖）の少なくとも一部若しくは全部の配列を有し、少なくとも 15bp の鎖長の DNA が用いられる。プライマーとして用いる場合、3' 側の領域は相補的である必要があるが、5' 側には制限酵素認識配列やタグなどを付加することができる。

なお、本発明における「ポリヌクレオチド」は、DNA 又は RNA であることができる。これらポリヌクレオチドは、合成されたものでも天然のものでもよい。又はイブリダイゼーションに用いるプローブ DNA は、通常、標識したものが用いられる。標識方法としては、例えば次のような方法を示すことができる。

- 25 1) DNA ポリメラーゼ I を用いるニックトランスレーションによる標識
- 2) ポリヌクレオチドキナーゼを用いる末端標識
- 3) クレノーフラグメントによるフィルイン末端標識 (Berger SL, Kimmel AR. (1987) Guide to Molecular Cloning Techniques, Method in Enzymology, Acad

emic Press; Hames BD, Higgins SJ (1985) Genes Probes: A Practical Approach. IRL Press; Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. (1989) Molecular Cloning: a laboratory Manual, 2nd Edn. Cold Spring Harbor Laboratory Press)

4) RNA ポリメラーゼを用いる転写による標識 (Melton DA, Krieg PA, Rebagliati MR, Maniatis T, Zinn K, Green MR. Nucleic Acid Res. (1984) 12, 7035-7056)

5 5) 放射性同位体を用いない修飾ヌクレオチドを DNA に取り込ませる方法 (Kricka LJ. (1992) Nonisotropic DNA Probing Techniques. Academic Press)

尚、オリゴヌクレオチドは、ポリヌクレオチドのうち重合度が比較的低いもの
10 を意味し、オリゴヌクレオチドは、ポリヌクレオチドに含まれる。

[遺伝子探索手法]

本発明は、病態に関連のある転写因子を該転写因子の欠損した細胞へ導入し、該転写因子を発現させることによる病態関連遺伝子の探索手法に関する。さらに好ましくは、Runx2/Cbfa1 を Runx2/Cbfa1 の欠損した初代軟骨細胞又は軟骨細胞株に導入し、該転写因子を発現させることによる遺伝子の探索手法に関する。この方法により内在性の遺伝子による恒常的な遺伝子発現がなく、バックグラウンドが非常に低く抑えられた、遺伝子探索手法が提供され、従来検出できなかつた遺伝子を検出できる可能性がある。病態に関連のある転写因子とは、例えば NF-kB のような炎症反応に関与するものが挙げられる。病態に関連のある転写因子とは、病態において、誘導されるものでも抑制されるものでもよく、病態進行に従って、誘導されている転写因子でもよい。

20 転写因子の欠損した細胞は、既に確立されている細胞系を用いることもできるし、又は、該転写因子の遺伝子情報に基づいて遺伝子工学的手法により作製することも可能である。あるいは、種々の化学処理により、転写因子の欠損した細胞を得ることができる場合もある。

25 転写因子の細胞への導入は、当業者に公知の形質転換法を用いて行うことができる。転写因子を細胞へ導入し、その発現を確認した後、サブトラクション法、D

NA チップなどを利用して、その発現が誘導又は抑制される遺伝子をスクリーニングする。

[細胞・細胞株]

- 5 本発明は、前記の遺伝子探索手法に用いることのできる Runx2/Cbfa1 欠損マウス由来の初代培養軟骨細胞又は培養軟骨細胞、Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損マウス由来軟骨細胞株に関する。Runx2/Cbfa1 欠損マウス由来初代培養軟骨細胞は、Runx2/Cbfa1 欠損マウスの胎生 18.5 日目の骨格をトリプシン処理及びコラゲナーゼ処理することにより、得られる初代軟骨細胞である。また、Runx2/Cbfa1 及び p5
10 13 欠損マウス由来軟骨細胞株は、Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損マウスの胎生 18.5 日目の骨格をトリプシン処理及びコラゲナーゼ処理し、さらにクローニングを 3 若しくは 4 回繰り返すことにより、樹立された細胞株である。前記の初代軟骨細胞及び軟骨細胞株の樹立の方法は、それ自体公知であり、自体公知の他の方法に従って採取してもよい。
15 Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損マウス由来軟骨細胞株の好ましい例として、限定するものではないが、RU-1 株及び RU-22 株が挙げられる。これらの RU-1 株及び RU-22 株は、独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センター（茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6）にブタペスト条約の規定下で 2003 年 8 月 5 日付（原寄託）で国際寄託され、それぞれ受託番号 FERM BP-10137 (RU-1 株) 及
20 び受託番号 FERM BP-10138 (RU-22 株) が付与されている。

[ポリペプチド]

本発明の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のポリペプチドは、配列番号 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、
25 34、36、38、40、42、44、46、48、50、又は 52 に記載のものを含む。また、公共のデータベースで調べることにより、ポリペプチドの配列を調べることができる。公共のデータベースに登録のないものに関しては、Open Reading Frame 検索により、塩基配列から容易に類推できる。さらに、配列番号

2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、又は52のポリペプチドか公共のデータベースに登録のポリペプチドであっても、新たにOpen Reading Frameが見つかった場合には、そのポリペプチドであっても
5 よい。また、これらのポリペプチドは、1若しくは数個のアミノ酸の置換、欠失、付加、そのアミノ基若しくはカルボキシル基などの修飾など、機能（すなわち軟骨分化を促進又は抑制する作用）の著しい変更を伴わない程度に改変が可能である。さらに、配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、
10 22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、又は52に示されるアミノ酸配列と少なくとも65%以上の相同意性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドであって、その機能（すなわち軟骨分化を促進又は抑制する作用）の著しい変更を伴わないものも本発明のポリペプチドに含まれる。

また、別の例として、本発明でRunx2/Cbfalの下流遺伝子であることが示されたHCKなどのコードするポリペプチドについては、市販のタンパク質（ポリペプチド）として入手することも可能である（インビトロジエン社、Cat. no. P2908等）。またさらに別の例としては本発明でRunx2/Cbfalの下流遺伝子であることが示されたGALNT3などのコードするポリペプチドは、公知の方法によって精製を行うことで得ることも可能である（J Biol Chem. 1997 Sep 19;272(38):23503-14.）。

20 本発明のポリペプチドは、それ自体で、それら自体の生体内での機能（例えば、軟骨の分化、変形性関節炎の発症）を調節するための医薬組成物に使用できる。また、本発明のポリペプチドは、それらの機能を調節し得る化合物、例えば、阻害剤、拮抗剤、賦活剤などを得るためのスクリーニングや、それらに対する抗体の取得に用いることができる。さらに、本発明のポリペプチドは、試薬としても
25 使用可能である。

[組換えベクター]

本発明のRunx2/Cbfal下流遺伝子をコードするポリペプチドを適当なベクター

DNA に組み込むことにより、組換えベクターを得ることができる。ベクターDNAとしては、天然に存在するものを抽出したもののほか、増殖に必要な部分以外のDNAが一部欠落しているものでもよい。例えば、ColE1 から派生するベクター、ラムダファージから派生するベクターがある。前記ベクターDNAに本発明のDNAを組み込む方法は、自体公知の方法を適用し得る。例えば、適当な制限酵素を選択、処理してDNAを特定部位で切断し、次いで同様に処理したベクターとして用いるDNAと混合し、リガーゼによって再結合する方法が用いられる。

[形質転換体]

本発明からなるポリペプチド及びその由来物は、無細胞タンパク質発現系、大腸菌、酵母、枯草菌、昆虫細胞、動物細胞などの公知の宿主を利用した遺伝子組換技術によって、本発明の新規ポリペプチド及びその由来物を提供可能である。形質転換は、公知の手段を応用することができ、例えば、レプリコンとして、プラスミド、染色体、ウイルス等を利用して宿主の形質転換を行う。より好ましい系としては、遺伝子の安定性を考慮するならば、染色体内へのインテグレート法が挙げられるが、簡便には核外遺伝子を用いた自律複製系を利用する。ベクターは、宿主の種類により選択され、発現目的遺伝子配列とその複製そして制御に関する情報を担持した遺伝子配列とを構成要素とする。構成要素は宿主の種類、すなわち原核細胞又は真核細胞に応じて選択し、プロモーター、リボソーム結合部位、ターミネーター、シグナル配列、エンハンサー等を自体公知の方法によって組み合わせて使用する。

形質転換体は、自体公知の各々の宿主の培養条件に最適な条件を選択して培養することにより、本発明のポリペプチドの製造に用いることができる。培養は、発現產生される新規ポリペプチドの生理活性を指標に行ってもよいが、培地中の形質転換体量を指標にして継代培養又はバッチによって行う。

[抗体]

Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のコードするタンパク質に対する抗体は、骨及び／又

は関節疾患の診断・治療に用いることができる。例えば、診断においては、各 Runx2/Cbfα1 下流遺伝子に結合する抗体を利用したウェスタンブロッティング法、免疫沈降法、ELISA 法などを利用することができる。また治療においては、当該遺伝子のコードするタンパク質の活性を制御する抗体により行うことができる。

- 5 上記で用いる抗体は、当業者に周知の技法を用いて得ることができる。本発明に用いる抗体は、ポリクローナル抗体、あるいはモノクローナル抗体(Milstein C ら, *Nature* (1983) 305, 537-540)であることができる。例えば、Runx2/Cbfα1 下流遺伝子に対するポリクローナル抗体は、下流遺伝子によりコードされるポリペプチド又はペプチドを抗原として用いて感作した哺乳動物から血清を採取することにより得ることができる。また、下流遺伝子によりコードされるポリペプチド又はペプチドを抗原として用いて感作した哺乳動物から免疫細胞を取り出して骨髄腫細胞などと細胞融合させることによりハイブリドーマを作製し、そのハイブリドーマをクローニングした後、その培養物から抗体を回収しモノクローナル抗体とすることも可能である。
- 10 15 また、このような抗体の具体的な例としては、たとえば本発明で Runx2/Cbfα1 の下流遺伝子であることが示された HCK や Tem8 などのコードするタンパク質については、BD Biosciences 社、Cat. No. 610277 (抗 HCK 抗体) や abcam 社、Cat. No. 200C1339 (抗 Tem8 抗体) などの市販の抗体を入手することも可能である。また抗 Nopp140 等については公知の文献 (*Mol Cell Biol.* 1997 Jan;17(1):230-9.) 20 に記載の抗体を用いることや、同様の方法で抗体を作製することが可能である。

Runx2/Cbfα1 下流遺伝子のコードするタンパク質の検出には、これらの抗体を適宜標識してやればよい。また、この抗体を標識せずに、該抗体に特異的に結合する物質、例えば、プロテイン A やプロテイン G を標識して間接的に検出することもできる。具体的な検出方法としては、例えば ELISA 法を挙げることができる。

- 25 抗原に用いるタンパク質若しくはその部分ペプチドは、例えば Runx2/Cbfα1 下流遺伝子若しくはその一部を発現ベクターに組込み、これを適当な宿主細胞に導入して、形質転換体を作製し、該形質転換体を培養して組換えタンパク質を発現させ、発現させた組換えタンパク質を培養体又は培養上清から精製することによ

り得ることができる。あるいは、該遺伝子によってコードされるアミノ酸配列、あるいは全長 cDNA によってコードされるアミノ酸配列の部分アミノ酸配列からなるオリゴペプチドを化学的に合成し、免疫原として用いることもできる。免疫する動物としては、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ウマ、ハムスターなどが用
5 いられる。

[アンチセンス]

遺伝子の全長配列情報が明らかであれば、当業者は遺伝子の機能を阻害するアンチセンスオリゴ（ポリヌクレオチド）の設計が可能である。また、遺伝子の部分配列のみの情報であっても、アンチセンスオリゴの設計は可能である。たとえば、本発明で軟骨分化に対して促進的に作用することが明らかになったマウス Nopp140においては、その開始コドン付近の配列 5' - CGG AGC ATG GCG GAT ACC G GC TTG CGC CGC GTG -3' (配列番号 1 1 1) より、アンチセンスオリゴの候補配列である 5' -GCG CAA GCC GGT ATC CGC CAT - 3' (配列番号 1 1 2) などのアンチセンスオリゴを設計することができる。アンチセンスオリゴは、細胞内での分解を避けるために様々な修飾や結合様式が知られており、当業者であれば、適切なアンチセンスオリゴの構造を選択することができる。その構造としては、天然型 (D-オリゴ) 、ホスホロチオエート型 (S-オリゴ) 、メチルホスホネート型 (M-オリゴ) 、ホスホロアミデート型 (A-オリゴ) 、2' -O-メチル型 D-オリゴ、モルフォリデート型 (Mo-オリゴ) 、ポリアミド核酸、などが例示できる。また、長さは 10 塩基から 70 塩基、好ましくは 15 塩基から 30 塩基のものを用いる。このようにして作成されたアンチセンスオリゴは例えば Nopp140 であれば、その機能を抑制することが期待でき、さらに骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬として利用可能である。

25

[RNAi]

RNA interference (RNAi、RNA 干渉) は、21～23 残基の二重鎖 RNA 分子が同じ配列を含むターゲットの RNA を分解することにより、その発現を強力に抑制する

現象をいう。したがって、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の mRNA と同一の塩基配列を有する 2 本鎖構造を含む RNA 分子は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現抑制に利用することができる。RNAi 効果を得るためにには、少なくとも 20 以上の連続する塩基配列を有する 2 本鎖構造の RNA 分子を用いることが望ましい。2 本鎖構造は、異なるストランドで構成されていても良いし、1 つの RNA のステムループ構造によって与えられる 2 本鎖であってもよい。本明細書中、このような RNAi 現象を引き起こしうる二本鎖 RNA を RNAi 分子という。

例えれば、マウス Nopp140においては、開始コドン付近の配列から 5' -AUG GCG GAU ACC GGC UUG CGC-3' (配列番号 1 1 3) 及びその相補鎖である 5' -GCG CAA 10 GCC GGU AUC CGC CAU-3' (配列番号 1 1 4) の 2 つの RNA 鎖を合成し、それをアニーリングすることにより、二重鎖 RNA 分子を作製することができ、これらは RNAi 分子として利用可能である。またそれぞれの鎖の 3' 側に 2 塩基のオーバーハングを持たせることにより、遺伝子の発現抑制作用を増強することもできる (W001/75164)。

15 また、このような RNAi 分子の別の例としては、市販の RNAi 分子、例えは HCK に対する RNAi (siRNA) 分子 (Dharmacon research Inc. Cat. No. G-003100-TK-02) なども用いることができる。

RNAi 分子の設計に用いる配列及び長さや構造については、当業者であれば、様々な改変を試みて、最も遺伝子発現抑制作用の強い RNAi 分子を至適化することが可能である。またこのようにして得られた RNAi 分子は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現を抑制することにより、骨及び、又は関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬として利用可能である。

[活性の測定方法]

25 さらに本発明においては、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現レベルのみならず、生体試料における Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のコードするタンパク質の生物学的な活性を指標にして化合物や抗体等のスクリーニングや、診断などを行うことができる。例えば、活性の増減、変化により、Runx2/Cbfa1 遺伝子の関連する病態を

診断しうる。また、生物学的な活性を阻害又は活性化をする低分子化合物若しくは抗体などをスクリーニングすることにより、Runx2/Cbfal 下流遺伝子のコードするタンパク質の活性制御化合物若しくは抗体を取得することができ、骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節炎の治療に用いることができる。以下に各
5 タンパク質の有する活性を測定するための一般的な方法を記載する。

(1) 転写因子・転写調節因子

転写因子を、³²P などで標識した転写因子の標的配列を含む 2 本鎖オリゴ DNA と共に室温でインキュベートして結合させる。インキュベート後のサンプルは SDS を含まない未変性ポリアクリルアミドゲルで電気泳動を行い、標識したオリゴ DN
10 A の移動度を ³²P の放射活性などを指標にして評価する。転写因子にオリゴ DNA に対する結合活性があれば、標識したオリゴ DNA の移動度が遅くなり、高分子量側にシフトする。また、標的配列の下流にクロラムフェニコールアセチルトランスク
15 フェラーゼ (CAT) などのレポーター遺伝子を連結した発現ベクターと転写因子遺伝子をヒトサイトメガロウイルス (CMV) の応答遺伝子プロモーターなどの下流に連結した発現ベクターを Hela や HEK293 などの細胞株に共遺伝子導入し、48 時間後に細胞破碎液を調製して CAT の発現量を調べることにより評価できる (Zhao F
ら J. Biol. Chem. 276, 40755-40760 (2001))。

また具体的な例としては、本発明で Runx2・Cbfal の下流遺伝子であることが示された NOPP140 のコードするポリペプチドは、alpha-1 acid glycoprotein (AGP)
20 遺伝子の発現を誘導する転写因子として知られており、AGP promotor を利用したレポータージーンアッセイなど公知の方法を用いることも可能である (Mol Cell Biol. 1997 Jan;17(1):230-9. ; J Biol Chem. 2002 Oct 18;277(42):39102-11.)。

(2) キナーゼ

キナーゼを、myelin basic protein を基質として含む緩衝液 (20mM HEPES, pH
25 7.5, 10mM MgCl₂, 2mM dithiothreitol, 及び 25uM ATP) に添加し、さらに [γ -³²P]ATP を添加して 37°C で 10 分保温する。10 分後に Laemmli 緩衝液で反応を止め、反応液を SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動に供し、泳動後にゲルを乾燥させてリン酸化された myelin basic protein の放射活性を X 線フィルムにて検出す

る (Park SY ら, J. Biol. Chem. 275, 19768-19777 (2000))。

また具体的な例としては、本発明で Runx2/Cbfal の下流遺伝子であることが示された HCK のコードするポリペプチドはキナーゼとして機能することが知られており、公知の方法でその活性を測定することも可能である (J. Biol. Chem. 199 5 Sep. 10 Vol. 274 (37) p26579)。

(3) 分泌性因子

活性を測定する分泌性因子の受容体が存在すると思われる細胞を、分泌性因子で刺激し、細胞に生じる変化を測定する。細胞に生じる変化を測定する方法としては、下記のようなものがある。

10 細胞をカルシウム感受性蛍光色素 fura-2 を含む Hank's balanced salt solution に懸濁し、分泌性因子による刺激を加える。刺激により引き起こされる細胞内カルシウム濃度の上昇を LS50B (PerkinElmer) などの蛍光検出器で測定する (Zhou N ら, J. Biol. Chem. (2001) 276, 42826-42833)。

15 分泌性因子で細胞を刺激し、これにより引き起こされる細胞増殖をチミジンの取り込みで評価する。

分泌性因子の刺激を伝えると思われる転写因子の活性化をルシフェラーゼなどのレポーター遺伝子の発現により評価することもできる (Piek E ら, J. Biol. Chem. (2001) 276, 19945-19953)。

(4) 受容体・膜タンパク

20 受容体若しくは膜タンパクを細胞に強制発現させ、リガンドが存在すると思われる試料（細胞の培養液、血清など）で刺激し、細胞に生じる変化を、[分泌性因子]の項に記載の方法に準じて測定する。

また受容体については、それに対して結合して作用を起こす物質（リガンド）との結合を測定することによっても活性を測定することができる。その具体的な例としては、本発明で Runx2/Cbfal の下流遺伝子であることが示された Tem8 のコードするポリペプチドであり、Tem8 は炭素菌に結合する受容体としても知られており (J. Biol. Chem. 2003 Feb 14 Vol. 278(7) p5227)、また VI 型コラーゲンの α 3 サブユニットとの結合も知られている (Cancer Research 2004 Feb 1 V

o1. 64(3) p817)。このことから、これらの物質と Tem8 の結合を測定することによって活性の指標とすることも可能である。

(5) フォスファターゼ制御因子

制御を受けるフォスファターゼの活性を測定することにより、該タンパク質の
5 フォスファターゼの制御活性を見る。フォスファターゼの活性は、下記の方法に
より活性を測定することができる。フォスファターゼを *p-nitrophenyl phosphat e* (pNPP) を基質として含む緩衝液 (25mM MES, pH5.5, 1.6mM dithiothreitol, 1
0mM pNPP) に添加し、37°Cで 30 分間保温する。30 分後に 1N NaOH を添加して反
応を停止し、pNPP の加水分解の結果生じた 405nm の吸光度を測定する (Aoyama K
10 ら, J. Biol. Chem. (2001) 276, 27575-27583)。

(6) 酵素類 (キナーゼ・フォスファターゼ以外)

前述のキナーゼ・フォスファターゼ以外にも多種類の酵素が存在し、生体の機能や構造の維持・変化に関係している。酵素はその反応する物質（基質・反応産物）や反応のメカニズムに特異性を持つ（基質特異性・反応特異性）ため、その
15 酵素に応じた活性を測定する種々の方法が考案されている。また酵素は構造や基質特異性・反応特異性が類似した一群の酵素群（酵素ファミリー）を形成することもあり、その酵素ファミリーの中では基質や阻害剤・活性化剤との反応性に共通性が見られることがあるため、同じ酵素ファミリーに属する酵素の活性測定方法を用いて新規の酵素活性評価系を構築することが可能となる場合もある。した
がって、本発明の方法で得られた Runx2/Cbfal 下流遺伝子が酵素である場合には、
20 公知の方法や同じ酵素ファミリーに属する酵素の測定法を用いてその活性を測定する方法を構築することが可能である。

その具体的な例としては、本発明において Runx2/Cbfal の下流遺伝子であるこ
とが示された GALNT3 の場合を例示することができる。GALNT3 (ppGaNTase-T3) は、
25 ppGaNTase family に属する糖転移酵素であり、その活性の測定は UDP-GalNAc を
基質として MUC2 や HIV-H3 などのペプチドに GalNAc を付加する反応を調べること
で測定できる (J. Biol. Chem. 1996 July 19, Vol. 271(29) p. 17006)。また、
GALNT3 タンパク質は、既報の方法によって精製することができる (J. Biol. Chem.

1997 Sep 19;272(38):23503-14.)。また、ppGaNTase 酵素ファミリーには現在 2
4 種類の酵素の存在が報告されている (Glycobiology. 2003 Jan;13(1):1R-16
R.) が、その GALNT3 を含む ppGaNTase family は低分子化合物での酵素活性を制
御することが可能であると報告されていることから、そのような情報を用いて活
5 性阻害剤・活性化剤などを取得できる可能性も考えられる。

[診断方法]

本発明の診断方法においては、通常、被験者から採取された生体試料を被験試
料とする。生体試料としては、血液試料が望ましい。血液試料とは、全血、ある
10 いは全血から得られた血漿や血清を用いることができる。また本発明における生
体試料としては、血液のほか、関節液、バイオプシーにより採取された関節軟骨
片、滑膜組織なども用いることができる。これらの生体試料の採取方法は公知で
ある。

生体試料が関節軟骨片や滑膜組織などの細胞である場合には、ライセートを調
15 製すれば、前記タンパク質の免疫学的な測定のための試料とすることができます。
あるいはこのライセートから mRNA を抽出すれば、前記遺伝子に対応する mRNA の
測定のための試料とすることができます。生体試料のライセートや mRNA の抽出には、
市販のキットを利用すると便利である。あるいは、血液、関節液のような液状の
20 生体試料においては、必要に応じて緩衝液等で希釈してタンパク質や遺伝子の測
定のための試料とすることができます。

上記の生体試料からライセートを調製すれば、Runx2/Cbfal 下流遺伝子のコー
ドするタンパク質の免疫学的な測定のための試料とすることができます。あるいは、
このライセートから mRNA を抽出すれば、Runx2/Cbfal 下流遺伝子に対応する mRN
A の測定のための試料とすることができます。生体試料のライセート又は mRNA の抽
25 出には、市販のキットを利用すると便利である。また Runx2/Cbfal 下流遺伝子の
コードするタンパク質が血中や関節液に分泌されていれば、被検者の血液や血清
などの体液試料に含まれる目的とするタンパク質の量を測定することによって、
それをコードする遺伝子の発現レベルの比較が可能である。上記試料は、必要に

応じて緩衝液等で希釈して本発明の方法に使用することができる。

mRNA を測定する場合には、本発明における Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現レベルの測定値は、公知の方法によって補正することができる。補正により、細胞における遺伝子の発現レベルの変化を比較することができる。測定値の補正は、上記生体試料における各細胞において、発現レベルが大きく変動しない遺伝子（例えば、ハウスキーピング遺伝子）の発現レベルの測定値に基づいて、本発明において Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現レベルの測定値を補正することによって行われる。発現レベルが大きく変動しない遺伝子の例としては、 β -アクチン、GAPDHなどを挙げることができる。

さらに本発明は、本発明の診断方法のための試薬（診断薬組成物）を提供する。すなわち本発明は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の塩基配列を含むポリヌクレオチド、その相補鎖に相補的な塩基配列を有する少なくとも 15 塩基の長さを有するオリゴヌクレオチド、該ポリヌクレオチドを含む DNA ベクター、又は該 DNA ベクターで形質転換した形質転換体を含有する、骨及び／又は関節疾患の診断用試薬に関する。あるいは、本発明は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のコードするタンパク質（ペプチド）、該タンパク質のアミノ酸配列を含むペプチドを認識する抗体、アンチセンスポリヌクレオチド、又は RNAi 分子を含有する、骨及び／又は関節疾患の診断用試薬に関する。

本発明の試薬を構成するオリゴヌクレオチドや抗体は、アッセイフォーマットに応じて適当な標識を結合することができる。あるいは本発明の試薬を構成するオリゴヌクレオチドや抗体は、アッセイフォーマットに応じて適当な支持体に固定化しておくこともできる。また本発明の試薬は、前記オリゴヌクレオチド又は前記抗体の他に、検査や保存に必要な付加的な要素と組み合わせて診断用キットとすることもできる。キットを構成することができる付加的な要素(1)～(6)を以下に示す。これらの要素は必要に応じて予め混合しておくこともできる。また必要に応じて、保存剤や防腐剤を各要素に加えることができる。

- (1) 試薬や生体試料を希釈するための緩衝液
- (2) 陽性対照

- (3) 陰性対照
- (4) 標識を測定するための基質
- (5) 反応容器
- (6) アッセイプロトコルを記載した指示書

5 本発明における骨及び／又は関節疾患の診断とは、例えば以下のような診断が含まれる。骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症が疑われる症状を示しながら、一般的な検査では、変形性関節症と判定できない患者であっても、本発明に基づく検査を行えば変形性関節症疾患の患者であるか否かを容易に判定することができる。より具体的には、変形性関節症疾患が疑われる症状を示す患者
10 において、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現の上昇若しくは低下は、その症状の原因が変形性関節症である可能性が高いことを示している。

あるいは、骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症が改善に向かっているのかどうかを判断するための検査が可能となる。つまり、変形性関節症疾患に対する治療効果の判定に有用である。より具体的には、変形性関節症疾患が疑
15 われる症状を示す患者において、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現の上昇若しくは低下は、変形性関節症疾患がさらに進行若しくは改善している可能性が高いことを示している。

さらに、発現レベルの違いに基づいて、変形性関節症の重症度を判定することもできる。すなわち、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現の上昇の程度は、変形性関
20 節症の重症度若しくは軽症度に相関する可能性がある。

[トランスジェニック動物、骨及び／又は関節疾患モデル動物]

本発明は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子若しくは Runx2/Cbfa1 下流遺伝子と機能的に同等な遺伝子の、全身性、好ましくは軟骨特異的に発現強度を増強させたトランスジェニック非ヒト動物からなる骨及び／又は関節疾患モデル動物、好ましくは変形性関節症モデル動物に関する。本発明により、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子は軟骨分化に対して促進作用又は抑制作用を示すことが明らかになった。したがつて、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化に対して促進作用を示す遺伝子の発

現レベルを人為的に増強した動物は、変形性関節症の関節軟骨で見られる軟骨分化促進が観察され、変形性関節症のモデル動物として利用できる可能性がある。

また、本発明は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子若しくは Runx2/Cbfa1 下流遺伝子と機能的に同等な遺伝子の、全身性、好ましくは軟骨特異的に発現強度を低下させたトランスジェニック非ヒト動物からなる骨及び／又は関節疾患モデル動物、好ましくは変形性関節症又は慢性関節リウマチのモデル動物に関する。Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化に対して抑制作用を示す遺伝子の発現レベルを人為的に低下した動物は、変形性関節症の関節軟骨で見られる軟骨分化促進が観察され、変形性関節症のモデル動物として利用できる可能性がある。

10 本発明において機能的に同等な遺伝子とは、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子によってコードされるタンパク質において明らかにされている活性と同様の活性を備えたタンパク質をコードする遺伝子である。機能的に同等な遺伝子の代表的なものとしては、被験動物が本来備えている、その動物種における Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のカウンターパートを挙げることができる。

15 さらに本発明は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のコードするタンパク質そのもの、若しくは該タンパク質に対する抗体の投与による骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症のモデル動物の作製方法に関する。

まず、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子は、その発現レベルの上昇及び低下により、軟骨分化促進を誘導することができ、さらに好ましくは変形性関節症の病態を誘導することができる。遺伝子発現レベルと軟骨分化に対する作用の関係は、該遺伝子のコードするタンパク質が軟骨分化に対して促進作用を示すか、抑制作用を示すかにより判断できる。より具体的には、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子（例えば、配列番号 5 又は 1）の発現レベルの上昇は、軟骨分化を促進し、変形性関節症の病態を誘導する可能性がある。また、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化抑制作用を示す遺伝子（例えば、配列番号 3、15 又は 25）の発現レベルの低下は、軟骨分化を促進し、変形性関節症の病態を誘導する可能性がある。

前記の遺伝子発現レベルの上昇は、トランスジェニック動物だけでなく、該遺

伝子がコードするタンパク質そのものの投与によっても行うことができ、変形性関節症の病態を誘導し、モデル動物として利用できる可能性がある。該遺伝子がコードするタンパクは、同等の機能を持つのであれば、全長のタンパク質であっても、活性部位を含む部分配列のタンパク質であってもよい。

5 また、前記の遺伝子発現レベルの低下は、トランスジェニック動物だけでなく、該遺伝子がコードするタンパク質の活性を抑制するもの、若しくは該遺伝子の発現レベルを低下させるものの投与によっても行うことができ、変形性関節症の病態を誘導し、モデル動物として利用できる可能性がある。該遺伝子がコードするタンパク質の活性を抑制するものは、具体的には、抗体や化合物などの活性阻害物質であり、また、受容体であれば、リガンドと結合する領域のみで細胞内にシグナルを伝えることのできないデコイ部分ポリペプチド（細胞外ドメイン可溶化受容体）なども利用できる。また、該遺伝子の発現レベルを低下させるものには、アンチセンス核酸、リボザイムあるいはRNAi分子を利用することができる。また、転写因子であれば、その転写因子の認識するプロモーターの特異的DNA配列を基
10 15 に、デコイ型の核酸を設計することができる。このように設計されたデコイは転写因子の活性化抑制作用をもつことが考えられ、変形性関節症病態モデルの作製、若しくは変形性関節症の医薬品として利用可能である。

本発明の変形性関節症モデル動物は、変形性関節症の生体内の変化を明らかにするために有用である。さらに、変形性関節症モデル動物を使用することにより、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のさらなる機能を解明すること、及び該遺伝子を標的とする薬剤を評価することには大きな意義がある。

また、本発明による変形性関節症モデル動物は、変形性関節症のメカニズムの解明、さらにはスクリーニングされた化合物の安全性の試験に有用である。例えば本発明による変形性関節症モデル動物が軟骨変性作用を示し、何らかの変形性関節症関連マーカーや軟骨分化マーカーの測定値の変化を示せば、それを回復させる作用を持った化合物をスクリーニングするシステムが構築できる。

本発明において、発現レベルの上昇とは、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子が外来遺伝子として導入され強制発現している状態、あるいは被験動物が本来備えているRu

nx2/Cbfa1 下流遺伝子の転写とタンパク質への翻訳が増強されている状態、並びに翻訳産物であるタンパク質の分解が抑制された状態のいずれかを意味する。

本発明において、発現レベルの低下とは、被験動物が備える Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の転写とタンパク質への翻訳が阻害されている状態、あるいは翻訳産物で 5 あるタンパク質の分解が促進された状態のいずれかを意味する。遺伝子の発現レベルは、例えば DNA チップにおけるシグナル強度の差や、PCR 遺伝子増幅モニタ一法により確認することができる。また、翻訳産物であるタンパク質の活性は、正常な状態と比較することにより確認することができる。

代表的なトランスジェニック動物は、指標遺伝子を導入し強制発現させた動物、 10 又は Runx2/Cbfa1 下流遺伝子をノックアウトした動物、他の遺伝子と置換（ノックイン）した動物等を示すことができる。また、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子に対するアンチセンス核酸、リボザイムや RNAi 効果をもたらすポリヌクレオチドをコードする DNA、あるいはデコイ核酸として機能する DNA などを導入したトランスジェニック動物も、本発明におけるトランスジェニック動物として用いることができる。 15 その他、たとえば Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のコード領域に変異を導入し、その活性を増強又は抑制したり、あるいは分解されにくい又は分解されやすいアミノ酸配列に改変した動物などを示すことができる。アミノ酸配列の変異として、置換、欠失、挿入、又は付加を示すことができる。その他、遺伝子の転写調節領域を変異させることにより、本発明の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現そのものを 20 調節することもできる。

特定の遺伝子を対象として、トランスジェニック動物を得る方法は公知である。 25 すなわち、遺伝子と卵を混合してリン酸カルシウムで処理する方法や、位相差顕微鏡下で前核期卵の核に、微小ピペットで遺伝子を直接導入する方法（マイクロインジェクション法、米国特許第 4873191 号）、胚性幹細胞（ES 細胞）を使用する方法などによってトランスジェニック動物を得ることができる。その他、レトロウイルスベクターに遺伝子を挿入し、卵に感染させる方法、また、精子を介して遺伝子を卵に導入する精子ベクター法等も開発されている。精子ベクター法とは、精子に外来遺伝子を付着又はエレクトロポレーション等の方法で精子細胞内

に取り込ませた後に、卵子に受精させることにより、外来遺伝子を導入する遺伝子組換え法である (Lavitrano et al., Cell (1989) 57, 717-723)。

発現ベクターに使用するプロモーターとして、適当な薬剤等の物質により転写が調節されるプロモーターを用いれば、該物質の投与によってトランスジェニック動物における外来性の Runx2/Cbfal 下流遺伝子の発現レベルを調整することができる。例えば、限定されるものではないが、II 型コラーゲンプロモーターを用いることができる。

本発明の変形性関節炎のモデル動物として用いるトランスジェニック動物は、ヒト以外のあらゆる脊椎動物を利用して作製することができる。具体的には、マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ、ヤギ、ヒツジ、サル、イヌ、ネコ、あるいはウシ等の脊椎動物において様々な遺伝子の導入や発現レベルを改変されたトランスジェニック動物が作り出されている。

[骨及び／又は関節疾患の治療薬又は予防薬候補化合物のスクリーニング方

15 法 (in vivo)]

本発明は、骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬候補化合物のスクリーニング方法に関する。本発明において、Runx2/Cbfal 下流遺伝子には、軟骨分化促進作用又は軟骨分化抑制作用を示すものがあることが示された。変形性関節症においては、その病態において永久関節軟骨の軟骨分化亢進が示されている。したがって、Runx2/Cbfal 下流遺伝子のうち、軟骨分化促進作用を示す遺伝子（例えば、配列番号 5 又は 9 に示される塩基配列を有する遺伝子）については、その発現レベルを低下させる化合物をスクリーニングすることにより、変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬を得ることができる。

また、Runx2/Cbfal 下流遺伝子のうち、軟骨分化抑制作用を示す遺伝子（例えば、配列番号 3、15 又は 25 に示される塩基配列を有する遺伝子）については、その発現レベルを上昇させる化合物をスクリーニングすることにより、変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬を得ることができる。

本発明において遺伝子の発現レベルを上昇若しくは低下させる化合物とは、遺

伝子の転写、翻訳、及びタンパク質の活性発現のいずれかのステップに対し、促進的若しくは抑制的に作用する化合物である。また本発明において遺伝子の発現レベルを低下させる化合物とは、これらのステップのいずれかに対して阻害的な作用を持つ化合物である。

5 本発明の骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬候補化合物のスクリーニング方法は、*in vivo*で行うことも *in vitro*で行うこともできる。このスクリーニングは、例えば以下のような工程にしたがって実施することができる。

(1) 被験動物に、候補化合物を投与する工程
10 (2) 前記被験動物の生体試料における Runx2/Cbfal 下流遺伝子の発現強度を測定する工程

(3) 候補化合物を投与しない対照と比較して、Runx2/Cbfal 下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子では該遺伝子発現レベルを低下させる化合物を、Runx2/Cbfal 下流遺伝子のうち軟骨分化抑制作用を示す遺伝子では該遺伝子発現
15 レベルを上昇させる化合物を選択する工程。

本発明のスクリーニング方法において、Runx2/Cbfal 下流遺伝子若しくは Runx 2/Cbfal 下流遺伝子と機能的に同等な遺伝子を利用することができる。本発明において機能的に同等な遺伝子とは、Runx2/Cbfal 下流遺伝子によってコードされるタンパク質において明らかにされている活性と同様の活性を備えたタンパク質
20 をコードする遺伝子である。機能的に同等な遺伝子の代表的なものとしては、被験物質が本来備えている、その動物種における Runx2/Cbfal 下流遺伝子のカウンターパートを挙げることができる。

本発明のスクリーニングにおける被験動物としては、[トランスジェニック動物、骨及び／又は関節疾患モデル動物]の項に記載した、本発明のトランスジェニック動物による骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症のモデル動物や、Runx2/Cbfal 下流遺伝子がコードするポリペプチド若しくはそのポリペプチドに対する抗体などを投与することにより作製される骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症のモデル動物を利用することができる。それ以外にも公知の変形

性関節症モデルを利用することが可能である。公知の変形性関節症モデルとしては、自然発症変形性関節症発症モデル（STR/ORT マウスなど）や、前十字靱帯切除モデル（マウス、ラット、ウサギ、イヌなど）などを例示することができる。

当業者は、本発明の開示に基づいて、マウス以外の種におけるホモログを特定することができる。例えばホモジーサーチによって、ヒトホモログの塩基配列、あるいはアミノ酸配列と相同性の高い他種の遺伝子（あるいはタンパク質）を見出すことができる。あるいは、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子とのハイブリダイゼーションによって、他種におけるホモログを単離することもできる。なお、ヒト遺伝子を導入されたモデル動物を用いるスクリーニング方法では、当該動物のホモログのみならずヒト遺伝子が Runx2/Cbfa1 下流遺伝子として測定される場合もある。

このようにして被験動物に薬剤候補化合物を投与し、被験動物由来の生体試料における Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現に対する化合物の作用をモニターすることにより、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現レベルに与える薬剤候補化合物の影響を評価することができる。被験動物由来の生体試料における Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現レベルの変動は、前記本発明の診断方法と同様の手法によってモニタ一することができる。さらにこの評価の結果に基づいて、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子については、その発現レベルを低下させる薬剤候補化合物を、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化抑制作用を示す遺伝子については、その発現レベルを上昇させる薬剤候補化合物を選択すれば、薬剤候補化合物をスクリーニングすることができる。

このようなスクリーニングにより、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現に様々な形で関与する薬剤を選択することができる。具体的には、たとえば次のような作用を持つ薬剤候補化合物を見出すことができる。

Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進を示す遺伝子：

- (1) Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現をもたらすシグナル伝達経路の抑制
- (2) Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の転写活性の抑制
- (3) Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の転写産物の安定化阻害若しくは分解の促進など。

Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化抑制を示す遺伝子：

- (1) Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現をもたらすシグナル伝達経路の活性化
- (2) Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の転写活性の促進
- (3) Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の転写産物の安定化若しくは分解の阻害など。

5 [骨及び／又は関節疾患の治療薬及び／又は予防薬候補化合物のスクリーニング法 (in vitro)]

また、in vitro のスクリーニングにおいては、例えば、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子を発現する細胞に候補化合物を接触させ、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子の場合は、発現レベルを低下させる化合物を、軟骨分化抑制作用を示す遺伝子の場合は、発現レベルを上昇させる化合物を選択する方法が挙げられる。このスクリーニングは、例えば以下のような工程に従って実施することができる。

- (1) Runx2/Cbfa1 下流遺伝子を発現する細胞に候補化合物を接触させる工程
- (2) 前記 Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現レベルを測定する工程
- 15 (3) 候補化合物を接触させない対照と比較して、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子では、該遺伝子発現レベルを低下させる化合物を、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化抑制作用を示す遺伝子では、該遺伝子発現レベルを上昇させる化合物を選択する工程。

本発明において、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子を発現する細胞は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子を適当な発現ベクターに挿入し、該ベクターを適当な宿主細胞に導入することにより得ることができる。利用できるベクター、及び宿主細胞は、本発明の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子を発現し得るものであればよい。宿主一ベクター系における宿主細胞としては、大腸菌、酵母、昆虫細胞、動物細胞等が例示でき、それぞれ利用できるベクターを適宜選択することができる。

25 ベクターの宿主への導入方法としては、生物学的方法、物理的方法、化学的方法などを示すことができる。生物学的方法としては、例えば、ウイルスベクターを使用する方法、特異的受容体を利用する方法、細胞融合法 (HVJ (センダイウイルス))、ポリエチレンギリコール (PEG)、電気的細胞融合法、微小核融合法 (染

色体移入)) が挙げられる。また、物理学的方法としては、マイクロインジェクション法、エレクトロポレーション法、ジーンパーティクルガン (gene gun) を用いる方法が挙げられる。化学的方法としては、リン酸カルシウム沈殿法、リポソーム法、DEAE デキストラン法、プロトプラス法、赤血球ゴースト法、赤血球膜ゴースト法、マイクロカプセル法が挙げられる。

本発明のスクリーニング方法においては、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子を発現する細胞として、マウス軟骨細胞株 (ATDC5) などを用いることができる。また、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子を発現する宿主細胞としては、本発明で樹立した Cbfa1-/-, p53-/-マウス由来軟骨細胞株を用いることができる。また、ラット、ウサギ、ニワトリ及びマウスの初代軟骨培養細胞を用いることも可能である。なお、関節軟骨及び成長板軟骨からの軟骨初代培養細胞は、公知の方法により採取することができる。

なお、本発明のスクリーニング方法において、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現レベルは、該遺伝子がコードするタンパク質の発現レベルのみならず、対応する mRNA を検出することにより比較することもできる。mRNA によって発現レベルを比較するためには、タンパク質試料の調製工程に代えて、先に述べたような mRNA 試料の調製工程を実施する。mRNA やタンパク質の検出は、先に述べたような公知の方法によって実施することができる。

さらに、本発明の開示に基づいて本発明の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の転写調節領域を取得し、レポーター・アッセイ系を構築することができる。レポーター・アッセイ系とは、転写調節領域の下流に配置したレポーター遺伝子の発現量を指標として、該転写調節領域に作用する転写調節因子をスクリーニングするアッセイ系をいう。

すなわち本発明は、次の (1) ~ (3) の工程を含む、骨及び/又は関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬及び/又は予防薬のスクリーニング方法であって、該薬が Runx2/Cbfa1 下流遺伝子、若しくは Runx2/Cbfa1 下流遺伝子と機能的に同等な遺伝子を標的とするものである方法に関する。

(1) Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の転写調節領域と、この転写調節領域の制御下に

発現するレポーター遺伝子を含むベクターを導入した細胞と候補化合物を接触させる工程、

(2) 前記レポーター遺伝子の活性を測定する工程、

(3) 候補化合物を接触させない対照と比較して、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子では、前記レポーター遺伝子の発現レベルを低下させる化合物を、軟骨分化抑制作用を示す遺伝子では、前記レポーター遺伝子発現レベルを上昇させる化合物を選択する工程。

転写調節領域としては、プロモーター、エンハンサー、さらには、通常プロモーター領域に見られる CAAT ボックス、TATA ボックスなどを例示することができる。

またレポーター遺伝子としては、CAT (chloramphenicol acetyltransferase) 遺伝子、ルシフェラーゼ (luciferase) 遺伝子、成長ホルモン遺伝子などを利用することができる。

あるいは本発明における各 Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の転写調節領域を、次のようにして取得することもできる。すなわち、まず本発明で開示した cDNA の塩基配列に基づいて、BAC ライブライリー、YAC ライブライリー等のヒトゲノム DNA ライブライリーから、PCR 又はハイブリダイゼーションを用いる方法によりスクリーニングを行い、該 cDNA の配列を含むゲノム DNA クローンを得る。得られたゲノム DNA の配列を基に、本発明で開示した cDNA の転写調節領域を推定し、該転写調節領域を取得する。得られた転写調節領域を、レポーター遺伝子の上流に位置するようクローニングしてレポーターコンストラクトを構築する。得られたレポーター コンストラクトを培養細胞株に導入してスクリーニング用の形質転換体とする。この形質転換体に候補化合物を接触させ、候補化合物を接触させない対照と比較して、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子では、前記レポーター遺伝子の発現レベルを低下させる化合物を、軟骨分化抑制作用を示す遺伝子では、前記レポーター遺伝子発現レベルを上昇させる化合物を選択することにより、本発明のスクリーニングを行うことができる。

in vitro での本発明によるスクリーニング方法として、Runx2/Cbfa1 下流遺伝

子の活性に基づくスクリーニング方法を利用することもできる。すなわち本発明は、次の工程を含む、骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬のスクリーニング方法であって、該薬が Runx2/Cbfa1 下流遺伝子若しくは Runx2/Cbfa1 下流遺伝子と機能的に同等な遺伝子を標的とするものである方法に関する。

- 5 (1) Runx2/Cbfa1 下流遺伝子によってコードされるタンパク質と候補化合物を接觸させる工程
- (2) 前記タンパク質の活性を測定する工程
- (3) 候補化合物を接觸させない対照と比較して、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子では、前記活性を低下させる化合物を、軟骨分化抑制作用を示す遺伝子では、前記活性を上昇させる化合物を選択する工程。

本発明における Runx2/Cbfa1 下流遺伝子がコードするタンパク質が有する活性を指標として、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子では、その活性を阻害する活性を有する化合物をスクリーニングすることができる。15 このようにして得ることができる化合物は、該遺伝子の働きを抑制する。その結果、変形性関節症で見られる軟骨分化促進を阻害することにより、変形性関節症の病態を制御することができる。Runx2/Cbfa1 下流遺伝子がコードするタンパクの活性の測定は、前記の一般的な方法を用いて、測定することができる。また、当業者であれば、用いる試薬の組成や緩衝液の組成、基質などに変更を加えることにより、測定方法を最適化することができる。

20 また、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化抑制作用を示す遺伝子では、その活性を促進する活性を有する化合物のスクリーニングをすることができる。このようにして得ることができると化合物は、該遺伝子の働きを促進する。その結果、変形性関節症でみられる軟骨分化促進を抑制することができ、変形性関節症の病態を制御することができる。

これらのスクリーニングに用いる被験候補物質としては、ステロイド誘導体等既存の化学的方法により合成された化合物標品、コンビナトリアルケミストリーにより合成された化合物標品のほか、動・植物組織の抽出物若しくは微生物培養

物等の複数の化合物を含む混合物、またそれらから精製された標品などが挙げられる。

本発明による各種のスクリーニング方法に必要な、ポリヌクレオチド、抗体、細胞株、あるいはモデル動物は、予め組み合わせてキットとすることができる。

- 5 これらのキットには、標識の検出に用いられる基質化合物、細胞の培養のための培地や容器、陽性や陰性の標準試料、さらにはキットの使用方法を記載した指示書などをパッケージしておくこともできる。

本発明のスクリーニング方法によって選択される化合物は、骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症に治療薬及び／又は予防薬として有用である。あるいは、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進を示す遺伝子の発現を抑制することができるアンチセンス核酸、リボザイム、又はRNAi効果によって当該遺伝子の発現を抑制することによって、変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬として有用である。

さらに、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進を示す遺伝子によってコードされるタンパク質のアミノ酸配列を含むペプチドを認識する抗体も、変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬として有用である。加えて、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化抑制を示す遺伝子によってコードされるタンパク質そのものも、変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬として有用である。

20 [医薬品]

本発明の骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬は、スクリーニング方法によって選択された化合物を有効成分として含み、生理学的に許容される担体、賦活剤、あるいは希釈剤等と混合することによって製造することができる。本発明の変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬は、変形性関節症の症状の改善を目的として、経口あるいは非経口的に投与することができる。

経口剤としては、顆粒剤、散剤、錠剤、カプセル剤、溶剤、乳剤、あるいは懸濁剤等の剤型を選択することができる。注射剤には、皮下注射剤、筋肉注射剤、

関節腔注射剤、あるいは腹腔内注射剤等を示すことができる。

また、投与すべき治療薬及び／又は予防薬の有効成分がタンパク質からなる場合には、それをコードする遺伝子を遺伝子治療の手法を用いて生体に導入することにより、治療及び／又は予防効果を達成することができる。治療及び／又は予
5 防効果をもたらすタンパク質をコードする遺伝子を生体に導入し、発現させることによって、疾患を治療及び／又は予防する手法は公知である。

あるいは、アンチセンス核酸、リボザイム、又は RNAi 効果によって当該遺伝子の発現を抑制するポリヌクレオチドは、適当なプロモーター配列の下流に組込み、アンチセンス RNA、リボザイム、あるいは RNAi 効果をもたらす RNA の発現ベクターとして投与することができる。この発現ベクターを変形性関節症患者の関節軟骨若しくは滑膜細胞などに導入すれば、これらの遺伝子のアンチセンス核酸、リボザイム、又は RNAi 効果によって当該遺伝子の発現を抑制するポリヌクレオチドを発現し、当該遺伝子の発現レベルの低下によって変形性関節症に対し、治療及び／又は予防効果を達成することができる。

15 アンチセンス RNA とは、遺伝子のセンス配列に相補的な塩基配列を有する RNA である。アンチセンス RNA によって遺伝子発現を抑制するには、通常 15 塩基以上たとえば 20 塩基以上、あるいは 30 塩基以上の連続した塩基配列を有する RNA が用いられる。たとえば開始コドンを含む領域にハイブリダイズすることができるアンチセンス核酸は、当該遺伝子の発現抑制効果が大きいとされている。

20 リボザイムは、塩基配列特異的に RNA を切断する触媒作用を備えた RNA である。ハンマーヘッド型やヘアピン型のリボザイムが知られている。いずれのリボザイムも、切断すべき領域に相補的な塩基配列部分と触媒活性の発現に必要な構造を保持するための塩基配列部分とで構成されている。切断すべき領域に相補的な塩基配列は任意とすることができます。したがって、この領域の塩基配列を標的遺伝子に相補的な塩基配列とすることによって、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現を制御するためのリボザイムをデザインすることができる。

次に RNAi (RNA interference) 効果は、mRNA と同じ塩基配列を含む 2 本鎖構造の RNA 分子が、当該 mRNA の発現を強力に抑制する現象を言う。したがって、Run

x2/Cbfal 下流遺伝子の mRNA と同一の塩基配列を有する 2 本鎖構造を含む RNAi 分子は、Runx2/Cbfal 下流遺伝子の発現抑制に利用することができる。RNAi 効果を得るためにには、少なくとも 20 以上の連続する塩基配列を有する 2 本鎖構造の RNAi 分子を用いることが望ましい。2 本鎖構造は、異なるストランドで構成されても良いし、1 つの RNA のステムループ構造によって与えられる 2 本鎖であってもよい。

アンチセンス核酸、リボザイム、並びに RNAi 効果を得るためのポリヌクレオチド (RNAi 分子) において、相補的、あるいは同一の塩基配列とは、完全に相補的、あるいは同一の塩基配列に限定されない。これらの RNA の発現抑制作用は、高度に相補性あるいは同一性を維持して入れば、維持される。ある塩基配列又は、ある塩基配列と相補的な塩基配列に対して、通常 70% 以上、好ましくは 80% 以上、より好ましくは 90% 以上、さらに好ましくは 95% 以上、たとえば 98% 以上の同一性を有する場合、高度な同一性あるいは相補性を有すると言えることができる。

投与量は、患者の年齢、性別、体重及び症状、治療及び／又は予防効果、投与方法、処理時間、あるいは該医薬組成物に含有される活性成分の種類などにより異なるが、通常成人一人あたり、1 回につき 0.1mg から 500mg の範囲で、好ましくは 0.5mg から 20mg の範囲で投与することができる。しかし、投与量は種々の条件により変動するため、上記投与量よりも少ない量で十分な場合もあり、また上記の範囲を超える投与量が必要な場合もある。

20

実施例

以下、実施例をもって本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

なお、下記実施例において、各操作は特に明示がない限り、「Molecular Cloning」 (Sambrook J, Fritsch EF 及び Maniatis T 著、Cold Spring Harbor Laboratory Press より 1989 年に発刊) に記載の方法により行うか、又は、市販の試薬やキットを用いる場合には市販品の指示書に従って使用した。

[実施例 1] Runx2/Cbfal 欠損マウス胎仔からの初代軟骨細胞の取得と Runx2/Cbfal 及び p53 欠損マウス胎仔骨格からの軟骨細胞株の樹立

(1) Runx2/Cbfal-/-マウス由来初代軟骨細胞の採取

Runx2/Cbfal ノックアウトマウスは、小守らにより作製されたものを用いた (Cell 1997, 89, 755-764、特開平 10-309148 号公報)。胎生期 18.5 日目の Runx2/Cbfal ホモ欠損マウスより骨格を採取し、0.1%EDTA/0.1% Tripsin solution (pH7.4) で 37°C、60 分処理した。その後、1.5mg/ml コラゲナーゼ/Minimum Essential Medium, alpha modified (α MEM) で 3 時間 30 分処理し、細胞懸濁液を得た。細胞懸濁液はコラーゲンコート dish において、10% ウシ胎仔血清を含む Dulbecco's Modified Eagle's Medium /Ham's F12 (1:1) hybrid medium (GBCO BRL) 中で 2～3 日増殖させて、その後の実験に用いた。初代軟骨細胞の形態を図 1 (下段) に示す。

(2) Runx2/Cbfal 及び p53 欠損マウスの作製

未分化軟骨細胞の形質を維持し、かつ増殖能・生存率の維持された軟骨細胞株を樹立する目的で、軟骨細胞を取得するための Runx2/Cbfal と p53 遺伝子を両者とも欠損したマウスを作製した。p53 欠損マウスは Gondo らにより作製されたものを用いた (Biochem. Biophys. Res. Commun. (1994) 202, 830-837)。また Runx2/Cbfal 欠損マウスを作製するにあたっては、Runx2/Cbfal ホモ欠損マウス (Runx2/Cbfal-/-) は出生後すぐに死亡し交配に用いることは不可能であるため、Runx2/Cbfal-/- テロ欠損マウス (Runx2/Cbfal+/-) を用いた。Runx2/Cbfal-/- テロ欠損マウス (Runx2/Cbfal+/-) と p53 欠損マウス (p53-/-) を交配し、得られた仔マウスの尾の一部を採取してそのゲノム遺伝子を調べることによって、Runx2/Cbfal-/- テロ欠損-p53 ホモ欠損マウス (Runx2/Cbfal+/-, p53-/-) を得た。その後、Runx2/Cbfal-/- テロ欠損-p53 ホモ欠損マウス (Runx2/Cbfal+/-, p53-/-) 同士を交配し、それよって得られた胎仔の形状及び組織の一部より抽出したゲノム遺伝子を調べることで Runx2/Cbfal-/- テロ欠損-p53 ホモ欠損マウス (Runx2/Cbfal-/-, p53-/-) を得た。

(3) Runx2/Cbfal-/-, p53-/-マウス由来軟骨細胞株の作製

胎生期 18.5 日目の Runx2/Cbfa1 ホモ欠損-p53 ホモ欠損マウスより骨格を採取し、0.1%EDTA/0.1% Tripsin solution (pH7.4)で 37°C、60 分処理した。その後、1.5mg/ml コラゲナーゼ/Minimum Essential Medium, alpha modified (α MEM)で 3 時間 30 分処理し、細胞懸濁液を得た。得られた細胞は 10cm dishあたり 50~200 個の細胞を、10% ウシ胎仔血清/Dulbecco's Modified Eagle's Medium (D-MEM) 中で培養することにより、コロニーを形成させ、得られたコロニーをステンレスリング中で Tripsin/EDTA 処理することによりピックアップした。さらに得られたコロニーは限界希釈法により 2~4 回再クローニングを行い、増殖能や生存率が維持されている細胞を選択した。さらにそれらの細胞について、軟骨細胞に特徴的に発現している II 型コラーゲンの発現と、未分化軟骨細胞では発現の低い X 型コラーゲンの発現（方法は(4)に記載）を確認して、未分化軟骨細胞の形質を維持している細胞株の候補を選択した。選択された候補細胞株は 5 代の継代を行い、継代による未分化軟骨細胞の形質の変化・増殖能や生存率の低下が認められないことを確認し、得られた細胞株が安定的に性状を保持できることを検証した。これらの過程を経て、最終的に 2 種類の Runx2/Cbfa1 $^{-/-}$, p53 $^{-/-}$ マウス由来軟骨細胞株 (RU-1、RU-22) を得た。得られた細胞株の形態を図 1 (上段) に示す。

(4) RU-1 及び RU-22 の II 型コラーゲン及び X 型コラーゲンの発現解析

得られた細胞株の分化段階及び性質を見るため、RU-22 及び RU-1 の II 型コラーゲン及び X 型コラーゲンの発現を PCR 増幅モニター法により解析した。RU-22 及び RU-1 細胞株を 10% ウシ胎仔血清/ Dulbecco's Modified Eagle's Medium (D-MEM) で培養し、コンフルエントの状態の時に total RNA を ISOGEN (ニッポンジーン) を用いて精製した。total RNA の調製方法は、ISOGEN のマニュアル記載の方法に従った。さらに total RNA は逆転写酵素及びオリゴ(dT)プライマーを用いて、一本鎖 cDNA を合成した。これらを鋳型として、II 型コラーゲン及び X 型コラーゲンの発現を PCR 増幅モニター法を用いて測定した。測定は SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems) のマニュアルに従い、ABI PRISM 7700 (Applied Biosystems) を用いて行った。用いた Primer の配列は表 2 に示す。測定の結果得られた Ct 値はグリセラルデヒド三リン酸脱水素酵素 (GAPDH) の発現によ

り補正し、GAPDH=1000としたときの相対値で表した(図2)。

表2

PCR 遺伝子増幅モニター法に用いた Primer 一覧(1)

遺伝子名	Primer 配列		配列番号
Runx2/Cbfα1	Forward	CCGCACGACAACCGCACCAT	53
	Reverse	CGCTCCGGCCCACAAATCTC	54
オステオポンチン(OSP)	Forward	CTCCAATCGTCCCTACAGTCG	55
	Reverse	CCAAGCTATCACCTCGGCC	56
副甲状腺ホルモン受容体(PTH/PTHRPR)	Forward	TGTTTCTGCAATGGTGAGGTG	57
	Reverse	GCGGCTCCAAGACTTCCTAAT	58
オステオカルシン(OC)	Forward	GCTGCCCTAAAGCCAAACTCT	59
	Reverse	AGAGGACAGGGAGGATCAAGTTC	60
骨シアロプロテイン(BSP)	Forward	TGGCGACACTTACCGAGCTT	61
	Reverse	CCATGCCCTTGTAGTAGCTGTA	62
アルカリフォスファターゼ(ALP)	Forward	CTTGACTGTGGTTACTGCTGATCA	63
	Reverse	GTATCCACCGAATGTGAAAACGT	64
II型コラーゲン	Forward	TGTCCCTCGGAAAAACTGGT	65
	Reverse	AGCCACCGTTCATGGTCTCT	66
X型コラーゲン	Forward	AGAACGGCACGCCCTACGAT	67
	Reverse	AGGTAGCCTTGCTGTACTCATCAT	68
コラゲナーゼ-3(MMP-13)	Forward	TCACCTGATTCTTGCCTGCT	69
	Reverse	CTGTGGGTTATTATCAATCTTGTCTT	70
インターロイキン-11(IL-11)	Forward	GCATGTACAATGGCTGCC	71
	Reverse	CAAGAGCTGTAAACGGCGG	72
インディアンヘッジホッグ(Ihh)	Forward	GAGACACCATTGAGACTTGACCAG	73
	Reverse	CACCAAGATGAAGGTTGGG	74

5 (5) 結果

Runx2/Cbfα1欠損マウス由来初代軟骨細胞は、細胞外マトリックスを蓄えた多角形の形態をしており、典型的な軟骨細胞様の形態をしている(図1)。RU-1軟骨細胞株は、Runx2/Cbfα1欠損マウス由来初代軟骨細胞の形態に類似している。

一方、RU-22 軟骨細胞株は細胞外マトリックスの発現の少ない非常に扁平な形態が見られ、軟骨細胞様の形態ではない。しかしながら、RU-1 軟骨細胞株及び RU-22 軟骨細胞株の II 型コラーゲンの発現は共に強く、また X 型コラーゲンの発現は非常に弱いので（図 2）、共に未分化な軟骨細胞の性質は保持していると考えられる。

5 [実施例 2] アデノウイルスを用いた Runx2/Cbfal の強制発現による軟骨分化誘導系の構築

(1) Runx2/Cbfal 発現用アデノウイルスの構築

10 マウス Runx2/Cbfal のオープンリーディングフレーム (ORF) を含む cDNA を pI RES2-EGFP (Biosciences Clontech) の BamHI 部位に挿入し、その後 Runx2/Cbfal, internal ribosome entry site (IRES), enhanced green fluorescence protein (EGFP) を含むフラグメントを pACCMV, pLpA シャトルベクター (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 90; 2812-2816) の BamHI-XbaI 部位に挿入した。構築した
15 ベクターは、アデノウイルスベクター pJM17 (Virology. (1988) 163, 614-617) と共に、SuperFect transfection reagent (QIAGEN) を用いてヒト腎臓 293 細胞株に co-transfection した。相同組換えにより生じた Runx2/Cbfal フラグメントを持つアデノウイルスは、3～4回 293 細胞を用いて継代することにより、ウイルスを増幅させ、増幅した粗精製ウイルスストック溶液は、塩化セシウム濃度勾配超遠心法により精製し、感染実験のためのウイルスストックとした。対照実験に用いるウイルスとして、IRES-EGFP のみをもつ組換えアデノウイルスも同様に作製した。

20 (2) Runx2/Cbfal-/-, p53-/- 軟骨細胞株 (RU-1, RU-22) 、Runx2/Cbfal-/- 初代軟骨培養細胞による軟骨分化誘導系の構築

25 Runx2/Cbfal-/-, p53-/- 軟骨細胞株 (RU-1, RU-22) を、10% ウシ胎仔血清を含む D-MEM 培地にてコラーゲンコート 24 well dish に撒き、コンフルエントになるまで培養した。その後、Runx2/Cbfal 発現用アデノウイルス及びコントロール用アデノウイルス (EGFP のみ発現用) を 15 時間感染させ、その後培地を交換し、

3～4日に一度培地を取り替えながら、BMP-2の存在下又は非存在下で15日目まで培養を継続した。感染日を0日目として、1日目、3日目、7日目、11日目、15日目にRNA調製のためのサンプリングを行った。

Runx2/Cbfal^{-/-}初代軟骨培養細胞は、10%ウシ胎仔血清を含むDulbecco's Modified Eagle's Medium /Ham's F12 (1:1) hybrid medium (GBCO BRL)にてコラーゲンコート24 well dishに撒き、コンフルエントになるまで培養した。その後、Runx2/Cbfal 発現用アデノウイルス及びコントロール用アデノウイルス (EGFPのみ発現用) を15時間感染させ、その後培地を交換し、3～4日に一度培地を取り替えながら、BMP-2の存在下又は非存在下で15日目まで培養を継続した。感染日を0日目として、1日目、3日目、7日目、11日目、15日目にRNA調製のためのサンプリングを行った。

サンプリングしたRNA調製用サンプルは、実施例1-(4)と同様の方法で、cDNAを調製し、PCR增幅モニター法を用いて、Runx2/Cbfal、コラゲナーゼ-3(MMP-13)、アルカリリフォスマターゼ(ALP)、骨シアロタンパク(BSP)、副甲状腺ホルモン受容体(PTH/PTHRPR)、X型コラーゲン、オステオポンチン(OSP)、オステオカルシン(OC)の発現を測定した。用いたPrimerの配列を表2に示す。

(3) 結果及び考察

PCR遺伝子増幅モニター法の結果を図3～図8に示す。どの細胞株及び初代培養細胞においても、Runx2/Cbfalの発現は1日目をピークとして、3日目以降はRunx2/Cbfalの発現はある程度の発現レベルを維持しつつ、徐々に弱まっていった。Runx2/Cbfalの発現誘導に伴い、軟骨の肥大化のマーカーであるX型コラーゲンの発現誘導は観察されなかったが、肥大化の初期マーカーであるPTH/PTHRPRの発現誘導はどの細胞株・初代培養細胞においても観察され、Runx2/Cbfalによる軟骨の分化誘導が示された。また、Runx2/Cbfalの既知の下流遺伝子であるMMP-13、ALP、BSP、OSP、OCについては、OSP以外はRunx2/Cbfalによる強い誘導が観察された。OSPは血清のみでも誘導されることが知られているので、in vitroの培養系においては、Runx2/Cbfalによる誘導が観察されにくいと考えられた。以上の結果より、本実験系は、Runx2/Cbfal下流遺伝子の探索に非常に有用である

ことが明らかとなった。

サンプリングした RNA 調製用サンプルは、実施例 1-(4) と同様の方法で、cDNA を調製し、PCR 増幅モニター法を用いて、Runx2/Cbf α 1、コラゲナーゼ-3 (MMP-13)、副甲状腺ホルモン受容体 (PTH/PTHrPR)、アルカリリフォスファターゼ (ALP)、X 型コラーゲン (Type X collagen)、骨シアロタンパク (BSP)、インディアンヘッジホッグ (Ihh)、インターロイキン 11 (IL11)、HNOEL-iso、オステオカルシン (OC)、及びオステオポンチン (OSP) の発現を測定した。用いた Primer の配列を表 2 及び 3 に示す。Runx2/Cbf α 1 は感染させたウイルス由来の遺伝子が発現していることを確認するために測定した。MMP13、ALP、BSP、Ihh、IL11、OC、及び OSP は Runx2 により発現が誘導されることが知られている既知の下流遺伝子である。これらの遺伝子の発現が誘導されていれば感染させたウイルス由来の Runx 2 が機能していること、及び軟骨の分化が促進していることが確認できる。PTH/PTHrPR 及び X 型コラーゲンは軟骨の分化に伴って発現が上昇することが知られている。従って、これらの遺伝子の発現が上昇すれば軟骨細胞が分化していることを示す。尚、PTH/PTHrPR は軟骨分化の比較的初期に、X 型コラーゲンは軟骨分化の後期に発現することが知られている。HNOEL-iso は我々が新たに見出した Runx 2 下流遺伝子のひとつとして測定した。

(3) 結果及び考察

PCR 遺伝子増幅モニター法の結果を図 3～図 8 に示す。Runx2/Cbf α 1 発現用アデノウイルスを感染させた場合を KS-GFP (黒丸)、コントロール用アデノウイルス (EGFP のみ発現用) を感染させた場合を GFP (白丸) で表示した。BMP2 を共存させた場合は (+BMP2) と表示した。どの細胞株及び初代培養細胞においても、Runx2/Cbf α 1 の発現は 1 日目をピークとして、3 日目以降は Runx2/Cbf α 1 の発現はある程度の発現レベルを維持しつつ、徐々に弱まっていった (図 3 A、図 5 A、図 7 A : Cbf α 1)。Runx2/Cbf α 1 の発現誘導に伴い、軟骨の肥大化のマーカーである X 型コラーゲンの発現誘導は観察されなかつたが (図 3 A、図 5 A、図 7 A : Type X Collagen)、肥大化の初期マーカーである PTH/PTHrPR の発現誘導はどの細胞株・初代培養細胞においても観察され (図 3 A、図 5 A、図 7 A : PTH/PTHrPR)、

Runx2/Cbfa1 による軟骨の分化誘導が示された。また、Runx2/Cbfa1 の既知の下流遺伝子である MMP-13、ALP、BSP（図 3 A、図 5 A、図 7 A）、OSP、OC（図 4 B、図 6 B、図 8 B）については、OSP 以外は Runx2/Cbfa1 による強い誘導が観察された。OSP は血清のみでも誘導されることが知られているので、*in vitro* の培養系においては、Runx2/Cbfa1 による誘導が観察されにくいことが考えられた。これらの遺伝子の発現誘導は BMP2 存在下で増強された。生体内の軟骨組織では BMP2 を含む様々な成長因子が存在し、軟骨細胞の増殖と分化を制御している。Runx2 による遺伝子の発現誘導が BMP2 存在下で増強されたことは、本実験が *in vivo* における軟骨分化も反映した系であることを示している。以上の結果より、本実験系は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の探索に非常に有用であることが明らかとなった。

[実施例 3] サブトラクション法による Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の取得

未分化間葉系細胞株（C3H10T1/2）を用いて、サブトラクション法による Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の取得を行った。まず、Runx2/Cbfa1 を強く発現する C3H10T1/2 細胞株を樹立した（C3H10T1/2-Runx2/Cbfa1）。次に C3H10T1/2-Runx2/Cbfa1 と C3H10T1/2 を用いて、C3H10T1/2-Runx2/Cbfa1 細胞株に強く発現する遺伝子をサブトラクション法により、スクリーニングした。サブトラクション法は、CLONTECH PCR-Select™ cDNA Subtraction Kit を用いて、ユーザーマニュアルに従って行った。その結果、配列番号 11 で示される遺伝子（RIKEN cDNA 2810002E22 gene (H NOEL-iso homolog)）が C3H10T1/2 と比べ、C3H10T1/2-Runx2/Cbfa1 で発現が強い遺伝子であることが判明した。

Runx2/Cbfa1 により誘導される遺伝子であることを確認するため、RU-1、RU-22、Runx2/Cbfa1-/-マウス由来初代軟骨培養細胞において、Runx2/Cbfa1 により HNOEL-iso homolog 遺伝子が誘導されているかどうかを PCR 増幅モニター法を用いて測定した。PCR 増幅モニター法の測定に用いた Primer を表 3 に示す。また、PCR 増幅モニター法による測定は、実施例 1-(4) と同様の方法で行った。その結果を図 4 A、図 6 A 及び図 8 A に示す。

その結果、RU-22 軟骨細胞株及び初代軟骨細胞において、Runx2/Cbfal により強く誘導されることが明らかとなった（図 4 A、図 6 A、図 8 A）。したがって、H NOEL-iso homolog 遺伝子も Runx2/Cbfal 下流遺伝子の一つであることが明らかとなった。

5

[実施例 4] DNA マイクロアレイによる解析

(1) RU-1 及び RU-22 軟骨細胞株を用いた DNA マイクロアレイ解析

RU-1 細胞株及び RU-22 細胞株をそれぞれコラーゲンコート 12 well plate に 10 well 撒き、コンフルエントになったところで、Runx2/Cbfal 発現用アデノウイルス及び対照ウイルス（GFP のみの発現用ウイルス）を感染させた。感染後 1 日目に、total RNA を ISOGEN により回収し、試薬のマニュアルに従い、total RNA を調製した。その後、Oligotex-dT30<Super>mRNA Purification Kit (TAKARA) を用いて、添付のマニュアルに従い、poly A+RNA を調製し、DNA マイクロアレイ解析用のサンプルとした。DNA マイクロアレイ解析は、クラボウの LifeArray (マウス遺伝子数：約 9500 遺伝子) により解析した。

(2) Runx2/Cbfal-/-由来初代軟骨培養細胞を用いた DNA マイクロアレイ解析

Runx2/Cbfal-/-由来初代軟骨培養細胞をコラーゲンコート 12 well plate に 10 well 撒き、コンフルエントになったところで、Runx2/Cbfal 発現用アデノウイルス及び対照ウイルス（GFP のみの発現用ウイルス）を感染させた。感染後 1 日目に、total RNA を ISOGEN により回収し、試薬のマニュアルに従い、total RNA を調製し、DNA マイクロアレイ解析用のサンプルとした。DNA マイクロアレイ解析は、クラボウの CodeLink DNA miroArray (マウス遺伝子数：約 10000 遺伝子) により解析した。

(3) 結果

DNA マイクロアレイ解析により Runx2/Cbfal の強制発現に伴い誘導される遺伝子の一部を、図 9 に示す。各細胞株及び初代培養細胞において、Life Array においては、Runx2/Cbfal により制御されることが明らかとなっているアルカリリフォスファターゼ (ALP) の誘導が見られ、実験系が機能していることが示された。ま

た、CodeLink DNA microarrayにおいては、Runx2/Cbfa1により誘導されることが明らかとなっているアルカリフォスファターゼ（ALP）及びコラゲナーゼ-3（MMP-13）の誘導が見られ、実験系が機能していることが示された。

5 [実施例 5] kEST 遺伝子の cDNA 配列の決定

15 日目のマウス胎児の骨格組織由来 RNA から、クローンテック社製 SMART™ RA CE cDNA amplification kit を用いて製品説明書に従い cDNA を合成した。プライマーはマウス kEST の部分塩基配列 (AA397280) より合成し、製品説明書に従って RACE 法による cDNA の増幅を行った。得られた PCR 産物をエチジウムプロマイド 10 入りの 1 % アガロースゲルで電気泳動を行い、このゲルを紫外線下で観察することにより DNA バンドを調べた。増幅されたフラグメントをゲルから切り取り、製品説明書に従い、QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN 社) を用いて精製した。精製フラグメントの塩基配列は製品説明書に従い、PE Applied Biosystems 社製 D 15 NA シークエンサー (ABI PRISM™ 310 Genetic Analyzer) 及び ABI PRISM™ BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction kit を用いて決定した。

マウス kEST cDNA の核酸塩基配列及び推定されるアミノ酸配列を配列番号 9 に示す。

[実施例 6] PCR 遺伝子増幅モニター法による Runx2/Cbfa1 による誘導の確認

20 細胞株及び初代培養細胞を用いた DNA マイクロアレイ解析により、軟骨細胞において Runx2/Cbfa1 により誘導される遺伝子が明らかになった。次の段階として、これらの遺伝子が Runx2/Cbfa1 により再現性を持って誘導されるかどうかを実施例 2-(2) のサンプル (0 日目、1 日目、3 日目) を鋳型とした PCR 遺伝子増幅モニター法により、確認した。Runx2/Cbfa1 による誘導の確認は、DNA マイクロアレイ解析によりそれぞれの遺伝子の誘導が確認された細胞株若しくは初代培養細胞を用いて行った。PCR 遺伝子増幅モニター法は実施例 1-(4) と同様の方法で行った。発現解析に用いた Primer を表 3 に示す。

表3

PCR 遺伝子増幅モニター法に用いた Primer 一覧(2)

マウス遺伝子名	Primer 配列		配列番号
tumor endothelial marker 8 precursor (Tem8)	Forward	TGTGACAGCCAGCTCGAAAAC	75
	Reverse	TGGAGAGCCAAGACTTTCCA	76
WNT1 inducible signaling pathway protein 2 (Wisp2)	Forward	GCCTGCCATTCTCAGCAA	77
	Reverse	ACACTGAATCCACCCAGGACA	78
nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1 (Nolc1) (Nopp140)	Forward	CAAGTCCTTCCGGCATGAA	79
	Reverse	CCAAAATCACCTTCCTTGC	80
MYB binding protein (P160) 1a (Mybbp1a)	Forward	CTTGACAAACACAGCAGCGTCA	81
	Reverse	ACTTGAAGATGTGGAGGCCA	82
DNA segment, Chr 13, Wayne State University 123, expressed (k. EST)	Forward	TGGTCAAGAAAGCACCAATGC	83
	Reverse	CCACACACGCCATCTTCTTC	84
RIKEN cDNA 2810002E22 gene (HNOEL-iso homolog)	Forward	TTGTCTATAAACACCCGCCCTG	85
	Reverse	CGGCCTGGAAAATAGGAGAGT	86
BRP39	Forward	AGGAGAAGAAGCTGGCAGGAG	87
	Reverse	CTTGATGCCGTTGGTGAGC	88
hemopoietic cell kinase (HCK)	Forward	TGGGTACCGTATGCCTCGA	89
	Reverse	TGTATTCAAAGGTGGCCG	90
lysyl oxidase-like 2 (LOXL2)	Forward	TGCTGGGACATGTACCGTCAT	91
	Reverse	CCAGATGCCGTAGCCATCA	92
protein tyrosine phosphatase, receptor-type, F interacting protein, binding protein 2 (PPFIBP2)	Forward	GCCTTCTCTGTGCACGGAG	93
	Reverse	GTGAGACCAGCCAAAGACAC	94
WNT1 inducible signaling pathway protein 1 (Wisp1)	Forward	ATGGGAGTTGGTAGGGACCG	95
	Reverse	CATGGGAGGGTGATCCACTT	96
placental growth factor (PIGF)	Forward	GGCTGCATTGAAGGCATGT	97
	Reverse	AAGGGCAAACCTCCACAGGC	98
UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3 (GALNT3)	Forward	TTACCCGGAAGCGTATGTGC	99
	Reverse	GCCTCCCTGGTTATTCTCACC	100

その結果、どの遺伝子についても Runx2/Cbfα1 による発現誘導が確認され、DNA マイクロアレイ解析と同様の結果が、PCR 遺伝子増幅モニター法においても確認

された（図10～図12）。

[実施例7] Runx2/Cbfal下流遺伝子の野生型及びRunx2/Cbfal欠損マウスの胎生期骨格における発現解析

5 DNAマイクロアレイ解析によりRunx2/Cbfalにより誘導されることが確認された遺伝子について、野生型及びRunx2/Cbfal欠損マウスの胎生期骨格における発現解析を行った。まず野生型マウスの胎生13.5日目、15.5日目、18.5日目、及びRunx2/Cbfal欠損マウスの胎生18.5日目のそれぞれの骨格よりtotal RNAを調製し、cDNA化を行った。total RNA及びcDNAの調製は、実施例1-(4)に記載の方法と同様に行った。次に、DNAマイクロアレイ解析によりRunx2/Cbfalによる誘導が確認された12遺伝子について、PCR增幅モニター法により胎生期骨格における発現解析を行った。PCR增幅モニター法は、実施例1-(4)と同様の方法で行った。

15 その結果、13遺伝子すべてについて、Runx2/Cbfal欠損マウスの胎生18.5日目の発現は、野生型マウスの胎生13.5日目及び胎生15.5日目と比べて、抑制されていた（図13A及びB～図14A、B及びC）。Runx2/Cbfal欠損マウスは、骨格の分化が著しく遅延しており、Runx2/Cbfal欠損マウスの胎生18.5日目の骨格は、野生型マウスの胎生13.5日目若しくは15.5日目に相当することから、これら13遺伝子はすべてRunx2/Cbfal欠損マウスの骨格においては発現が抑制され 20 ており、したがって、Runx2/Cbfalにより制御されていることが示唆された。

[実施例8] II型コラーゲンプロモーターを用いたWisp2遺伝子トランスジェニックマウスの作製と軟骨における機能の検証

25 配列番号3に示されるマウスWisp2遺伝子について、II型コラーゲンのプロモーターによる軟骨特異的発現トランスジェニックマウス（Wisp2トランスジェニックマウス）を作製し、軟骨における機能に対する検証を行った。

(1) トランスジェニックマウス用コンストラクトの作製

マウスWisp2遺伝子は、下記のForward Primer (F) 及びRevere Primer (R)

を用いて野生型マウス胎生 13.5 日骨格の cDNA を鋳型として PCR 法で増幅した。

<Wisp2>

F: 5' GCG GCC GCA CCA TGA GGG GCA ACC CAC TGA TC 3' (配列番号 101)

R: 5' GCG GCC GCA TAG AAG GCA CTG TTC CAT GA 3' (配列番号 102)

5 トランスジェニックマウス用のベクターは、上田らにより報告された Col2a1-based expression vector を用いた (J. Cell. Biol. (2001) 153, 87-99)。このベクターは、マウスの II 型コラーゲンプロモーター及びエンハンサーを含んでおり、軟骨特異的に発現することが確認されている。得られた PCR フラグメントは、Col2a1-based expression vector の NotI 部位に組込み、トランスジェニックマ
10 ウス作製用のコンストラクトとした。

(2) トランスジェニックマウスの作製

トランスジェニックマウス作製用コンストラクトを NarI 処理することにより、II 型コラーゲンプロモーター、発現遺伝子 (Wisp2) 、エンハンサーを含むフラグメントを切り出した。フラグメントはアガロースゲルで精製後、F1 hybrid マ
15 ウス (C57BL/6×C3H) から採取した受精卵の核にインジェクションした。インジェクション後の受精卵は仮親の子宮に入れ、帝王切開により胎仔を取り出し、肝臓よりゲノムを抽出し、PCR 法によりゲノムへの組込みの確認を行った。また、上半身骨格より total RNA を抽出し、cDNA を合成後、PCR 遺伝子増幅モニター法により、発現強度の測定を行った。

20 (3) 骨格の切片の作製、染色及び In situ hybridization

下半身の骨格は、切片を作成することにより、光学顕微鏡下での観察を行った。胎仔の下半身骨格は 4% パラホルムアルデヒド、0.1M リン酸緩衝液により、固定した。その後 7 μm の切片を作成し、ヘマトキシリノーエオジン染色 (HE 染色) を行った。II 型コラーゲン (Col2a1) 、PTH レセプター1 (Pthr1) 、X 型コラーゲン (Col10a1) 、オステオポンチンの in situ hybridization は、既報のプローブを使用して定法に従って実施した (Dev Dyn. 1999 Apr;214(4):279-90)。

(4) 結果及び考察

Wisp2 トランスジェニックマウスの外観は野生型と比較してわずかに小さかつ

た。胎生期 16.5 日目の Col2a1、Pthr1、Col10a1、及びオステオポンチンの発現を *in situ hybridization* 法により解析した結果を図 15 に示す。野生型 (Wt) と Wisp2 トランスジェニックマウス (Wisp2 tg) でこれらの遺伝子の発現に顕著な差は認められなかった。野生型と Wisp2 トランスジェニックマウスの胎生期 16.5 日目の骨格切片の HE 染色像を図 16 A 及び B に示す。野生型 (WT; A) では、既に軟骨に血管が侵入しているのに対し、Wisp2 トランスジェニックマウス (WISP2; B) においては、ボーンカラー (bone collar) は形成されているものの、肥大化層が野生型と比べて短く、血管浸潤も見られず、軟骨分化及び内軟骨骨化の遅延が観察された。したがって、Wisp2 遺伝子は、軟骨分化に対して抑制的に作用することが考えられた。

[実施例 9] II 型コラーゲンプロモーターを用いた Nopp140、Tem8、HCK 及び GALNT3 遺伝子トランスジェニックマウスの作製と軟骨における機能の解析

配列番号 5 に示されるマウス Nopp140 遺伝子、配列番号 1 に示されるマウス Tem8 遺伝子、配列番号 15 に示される HCK 遺伝子及び配列番号 25 に示される GALNT3 については、II 型コラーゲンのプロモーターによる軟骨特異的発現トランスジェニックマウスを作製し、軟骨における機能について、更なる解析を行った。

(1) トランスジェニックマウス用コンストラクトの作製

マウス Nopp140 遺伝子、マウス Tem8 遺伝子、マウス HCK 遺伝子及びマウス GALNT3 遺伝子は下記の Forward Primer (F) 及び Revére Primer (R) を用いて PCR 法により増幅した。鑄型としてはマウス Nopp140 遺伝子については野生型マウス胎生 13.5 日骨格の cDNA を、マウス Tem8 遺伝子については野生型マウス胎生 13.5 日骨格の cDNA を、マウス HCK 遺伝子については野生型マウス胎生 15.5 日骨格 cDNA を、マウス GALNT3 遺伝子については野生型マウス胎生 15.5 日骨格 cDNA を鑄型として用いた。HCK は、constitutive active form (499Tyr→Phe) を既報の文献に従って作製した (J. Exp. Med. (2002) Vol. 196, No. 5; 589-604)。

< Nopp140 >

F: 5' -GAC GCG TTG CGG CCG CAG CAT GGC GGA TAC CGG CTT -3' (配列番号 103)

R: 5'-AAA GGA TGG CGG CCG CTC ACT CGC TGT CGA ATT TGA -3' (配列番号 104)

<Tem8>

F : 5'-GCG GCC GCA GCA TGG ACC GCG CGG GGC GC -3' (配列番号 105)

R : 5'-ATG CAT CTA GAC AGA AGG CCT TGG AGG AG -3' (配列番号 106)

5 <HCK>

F : 5'-GCG GCC GCA GGA TGG GAT GCG TGA AGT CCA GG -3' (配列番号 107)

R : 5'-GCG GCC GCT CAA GGC TGC TGC TGG AAC TGG CTC TCA GTG GCC GT -3' (配列番号 108)

<GALNT3>

10 F : 5'-GCG GCC GCA GAA TGG CTC ACC TTA AGG GAC TA -3' (配列番号 109)

R : 5'-GCG GCC GCT TAT TCA TTT TGG CTA AAA ATC CA -3' (配列番号 110)

各遺伝子のトランスジェニックマウス用のベクターは実施例 8 に記載の Col2a 1-based expression vector を用いて、実施例 8 と同様の方法で作製した。

(2) トランスジェニックマウスの作製

15 Nopp140、HCK 及び GALNT3 遺伝子に関しては、トランスジェニックマウス作製用コンストラクトを NarI で、Tem8 遺伝子の場合は Pvu-II で処理することにより、II 型コラーゲンプロモーター、発現遺伝子、エンハンサーを含むフラグメントを切り出した。フラグメントはアガロースゲルで精製後、F1 hybrid マウス (C57BL/6 × C3H) から採取した受精卵の核にインジェクションした。インジェクション後の受精卵は仮親の子宮に入れ、帝王切開により胎仔を取り出し、肝臓よりゲノムを抽出し、PCR によりゲノムへの組込みの確認を行った。また、上半身骨格より total RNA を抽出し、cDNA を合成後、PCR 遺伝子増幅モニター法により、発現強度の測定を行った。胎児骨格は、アリザリンレッド及びアルシアンブルーで染色した (Cell (1997), 89, 755-764)。

25 (3) 骨格の切片の作製

下半身の骨格は、切片を作成することにより、光学顕微鏡下での観察を行った。胎仔の下半身骨格は 4 % パラホルムアルデヒド / 0.1 M リン酸緩衝液により固定した。その後 7 μm の切片を作成し、ヘマトキシリソーエオジン染色 (HE 染色)

により骨格の解析を行った (Cell (1997), 89, 755-764)。ヘマトキシリン-エオジン-コッサ染色 (HE-Kossa 染色) を実施し、石灰化部位を黒色で染色することにより、骨格と石灰化の解析を実施した (Cell (1997), 89, 755-764)。軟骨のマトリックスは、サフラニンO染色、PAS 染色により解析した (Cell (1997), 89, 755-764)。アポトーシスの解析は tunnel 染色により実施した (Cell (1997), 89, 755-764)。細胞増殖の解析は、BrdU 染色により実施した (Cell (1997), 89, 755-764)。in situ hybridization は、既報のプローブを使用して定法に従って実施した (Dev Dyn. 1999 Apr;214(4):279-90)。

(4) 結果及び考察

Nopp140 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の外観を図 17 A に、脛骨と大腿骨の関節部位の切片の HE 染色像を図 17 B に示す。野生型マウス (Wt) と比較して Nopp140 トランスジェニックマウス (Nopp140tg) は、非常に手足が短く、頸が小さい外観が示された (図 17 A、下)。また、HE 染色によると、Nopp140 トランスジェニックマウス (Nopp140tg) においては、本来の増殖軟骨細胞層での細胞層の乱れが観察され、この部分での分化促進が示唆された (図 17 B、下)。したがって、Nopp140 遺伝子は、軟骨分化に対して促進的に作用することが考えられた。

Tem8 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の頭の外観を図 18 A に、骨格染色像を図 18 B に示す。正常マウス (Wild type) と比較して Tem8 トランスジェニックマウス (Tem8) は頸の形成が不十分であり (図 18 A、右)、四肢が短い (図 18 B、右) という外観上の特徴を示した。HE 染色した切片の観察によると、本来の骨化が進行するのとは別の部位 (異所性) での石灰化が認められ、このマウスにおいては軟骨の異常な分化が起こっていることが示された。また、Tem8 トランスジェニックマウスでは野生型と比較して、tunnel 染色陽性のアポトーシスを起こしている軟骨細胞が増加していた。このアポトーシス陽性細胞はオステオポンチンを発現しており、軟骨の異常な分化を伴ったアポトーシスが誘導されていると考えられた。これらの結果から、Tem8 遺伝子は、軟骨分化に対して促進的に作用することが考えられた。

HCK トランスジェニックマウスの胎生 14.5 日目の外観を図 19 A-②に、骨格染色像を図 19 A-①に示す。また、図 19 A と B においては、HE 染色像（図 19 B-①）及び I 型コラーゲン（Colla1：図 19 B-②）、II 型コラーゲン（Col12a1：図 19 B-③）、X 型コラーゲン（Col10a1：図 19 B-④）、オステオポンチン（図 19 B-⑤）、インディアンヘッジホッグ（Ihh：図 19 B-⑥）、PTH レセプター（Pthr1：図 19 B-⑦）、Hck（図 19 B-⑧）、MMP13（図 19 C-①）、BSP（図 19 C-②）、VEGF（図 19 C-③）の各プローブを用いた *in situ hybridization* による発現解析、並びに TRAP 染色による破骨細胞の解析（図 19 C-④）を示す。HCK トランスジェニックマウス（Tg）は野生型（Wt）と比較して、身体が小さく、腹部が突き出ており、四肢が太く短かった（図 19 A-②）。HCK トランスジェニックマウスの脛骨では、組織化されていない異常な細胞増殖により、正常な成長軟骨板が形成されず、長軸方向への成長が異常であった（図 19 A の①）。また、Ihh 及び Col10a1 を発現する分化の進んだ軟骨細胞の数は少なかった（図 19 -⑥及び④）。Col2a1 と Pthr1 の発現は拡張した組織の中に認められた（図 19 -③及び⑦）。最終分化した肥大軟骨及び骨芽細胞のマーカーであるオステオポンチンは、軟骨組織で発現が上昇していた（図 19 B-⑤）。通常は軟骨には発現が認められない Colla1 が軟骨組織に発現していた（図 19 B-②）。通常は骨芽細胞に発現する BSP の発現は低下していた（図 19 C-②）。軟骨への血管侵入を誘導することが知られている MMP13 と VEGF の発現は上昇していた（図 19 C-①及び③）。また、通常は最終分化した軟骨細胞に侵入する TRAP 陽性の破骨細胞が、未分化な軟骨に侵入していた（図 19 C-④）。Brdu 染色では組織中の細胞増殖が亢進していることが明らかになった。

HCK トランスジェニックマウスの胎生 16.5 日目の HE 染色（HE）及び II 型コラーゲン（Col2a1）、PthRP、X 型コラーゲン（Col10a1）の *in situ hybridization* による発現解析を図 20 に示す。HCK トランスジェニックマウスの脛骨では、組織化されていない異常な細胞増殖により、正常な成長軟骨板が形成されず、長軸方向への成長が異常であった（図 20-HE、下段）。Col2a1 の発現は拡張した組織の中に認められた（図 20-Cola1、下段）。通常、分化の進んだ軟骨細胞に発

現する PthRP と Col10a1 の発現は低下していた（図 20—PthRP 及び Col10a1、各下段）。

図 21 A～C に HCK トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の外観（図 21 A）、骨格染色像（図 21 B）、HE 染色（図 21 C）の結果を示す。図 22 A は 5 HCK トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の外観（図 22 A—①）、骨格染色像（図 22 A—②）の結果を示す。また、図 22 B 及び C には HE-Kossa 染色（図 22 B—①）及び I 型コラーゲン（Col1a1：図 22 B—②）、II 型コラーゲン（Col12a1：図 22 B—③）、X 型コラーゲン（Col10a1 図 22 B—④）、オステオポンチン（Osteopontin：図 22 B—⑤）、オステオカルシン（Osteocalcin：図 2 10 22 B—⑥）、PTH レセプター（Pthr1：図 22 B—⑦）、インディアンヘッジホッグ（Ihh：図 22 B—⑧）、Hck（図 22 C—①）、MMP13（図 22 C—②）、BSP（図 22 C—③）の *in situ hybridization* による発現解析結果、並びに TRAP 染色による破骨細胞の解析（図 22 C—④）とサフラン 0 染色によるプロテオグリカンの解析（図 22 C—⑤）を示す。HCK トランスジェニックマウス（Tg） 15 は野生型（Wt）と比較して、身体が小さく、腹部が突き出ており、四肢が太く短かった（図 22 A—①）。また、鼻と上顎の間が分裂しており、鼻と上顎の融合過程が阻害されていた。軟骨性頭蓋及び鼻軟骨では、膜性骨が拡張された軟骨性の領域で覆われていた。内軟骨性骨で近位—遠位軸の方向性が失われており、異常な形状を示した。成長版は組織化されておらず、関節は癒合していた。骨格染色ではアリザリンレッドで染色される石灰化組織が減少、アルシアンブルーで染色される細胞外マトリックスが増加していることが明らかになった（図 22 A—②）。また HE 染色像においてはこの HCK トランスジェニックマウスの軟骨細胞は 20 未熟であり、その周辺で間葉系細胞の侵入、増殖が認められた（図 22 B—①）。Col12a1 を発現する軟骨細胞は減少しており、骨は正常な過程を経ずに間葉系細胞の侵入と増殖を伴って形成されていた（図 22 B—②）。Ihh、Pthr1 及び Col10 25 a1 の発現も低下していた（図 22 B—⑧及び⑦並びに④）。Col1a1 は骨組織に発現しており、オステオポンチンは広範囲に分布していた（図 22 B—②及び⑤）。一方、成熟した骨芽細胞のマーカーであるオステオカルシンはほとんど発現して

おらず、骨組織を形成する細胞が未成熟であると考えられた（図 22 B-⑥）。ボーンカラー（bone collar）は組織化されておらず、多数の血管と間葉系細胞の侵入により連続性が失われていた。また、この血管と間葉系細胞の侵入は TRAP 陽性の破骨細胞の増加によってサポートされていると考えられた（図 22 C-④）。

5 サフラニン O 染色の結果から、軟骨組織のプロテオグリカンは正常であると考えられた（図 22 C-⑤）。これらの結果より HCK 遺伝子は軟骨細胞に対しては増殖を亢進し分化を抑制すると考えられた。

GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の外観を図 23 B に示す。

正常マウス（Wt）と比較して、GALNT3 トランスジェニックマウス（Galnt3 tg）

10 は身体が小さく、四肢が短く、胸部は小さく、腹部は突き出ていた。図 24 は骨格染色の結果を示しており、正常マウス（Wild type）と比較して GALNT3 トラン
スジェニックマウス（Galnt3 tg）は胸郭が小さく、内軟骨性骨化による石灰化した骨が顕著に減少していた。図 25 A 及び B は胎生 16.5 日目の脛骨の HE-Kossa
染色での所見を示すが（図 25 B は同図 A の拡大像）、野生型（Wt）では血管侵
15 入が始まっているが、GALNT3 トランスジェニックマウス（Galnt3 tg）ではそれが遅れており、関節腔の形成も不十分であった（図 25、右）。図 26 は II 型コ
ラーゲン（Col2a1）の *in situ hybridization* の解析結果を示すが、正常マウス
（Wild type）と比較して、GALNT3 トランスジェニックマウス（Galnt3 tg）では
II 型コラーゲンの発現は異常な分布を示した。図 27 は X 型コラーゲンの *in si
20 tu hybridization* の解析結果を、図 28 はオステオポンチン *in situ hybridiza
tion* の解析結果を示すが、X 型コラーゲン及びオステオポンチンの発現は野生型
（Wild type）、GALNT3 トランスジェニックマウス（Galnt3 tg）とともに肥大軟骨
で認められた。アグリカン（Aggrecan）の mRNA の発現を示す *in situ hybridiza
tion* の解析結果を図 29 A (mRNA) に、タンパク質レベルでの発現を示す免疫組
25 織染色像を図 29 B (protein) に示す。アグリカンは野生型マウス (wt) と比較
して、GALNT3 トランスジェニックマウス（Galnt3 tg）で若干上昇していたが（図
29 A）、タンパクレベルでは減少していた（図 29 B）。胎生 16.5 日目の脛骨
のサフラニン O 染色の結果を図 30 に示すが、この結果から野生型（wild type）

と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス (*Galnt3 tg*) は染色性が顕著に低下しており、プロテオグリカン含量が顕著に減少していることが明らかとなった。

胎生 18.5 日目の距骨の PAS 染色像を図 3 1 A 及び B に示す(図中の B は A の拡大像)。この結果から野生型 (wt) と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス

5 (Galnt3 tg) は染色性が増加しており、ムチン様の糖タンパク質が増加していることが明らかになった。胎生 18.5 日目の脛骨のフィブロネクチンの免疫染色を図

3 2 に示すが、この結果から野生型と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス では軟骨細胞間の距離が狭く、細胞外マトリックス量が低下していることが明らかになった。BrdU ラベルにより軟骨細胞増殖を検討した結果の像を図 3 3 A に、

10 BrdU の取り込み量をグラフしたもの図 3 3 B に示す。これらの結果から野生型 (wt) と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) では軟骨細胞

の増殖が亢進していることが明らかになった。また Tunnel 染色の結果の像を図 3 4 に示すが、この結果からは野生型 (wt) と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) では軟骨のアポトーシスが亢進していることが明らかになっ

15 た。これらのことから、GALNT3 遺伝子は軟骨組織自体の形成を抑制する作用を持つことが考えられた。関節軟骨は 80% の水分、20% のマトリックスとわずかな軟骨細胞により構成されている。マトリックスはコラーゲン (乾燥重量の 60%) と

プロテオグリカン (乾燥重量の 10%) から構成される。プロテオグリカンは 95% のグルコサミノグリカンと呼ばれる多糖類 (GAG) と 5% のタンパク質からできて

20 おり、大量の水を保持してゲル状物質となる。このプロテオグリカンの水分保持能力によって実に軟骨の 80% は水分を含み、関節軟骨に弾性と硬さを与えることができる。プロテオグリカン含量の減少により水分保持能が低下すると軟骨の弾性が失われ組織破壊につながると考えられる。したがって、GALNT3 トランスジェニ

ックマウスで認められた軟骨組織形成抑制及びプロテオグリカン含量の低下は、

25 変形性関節症に関連した変化である可能性が考えられた。

これらの所見から、Nopp140 遺伝子及び Tem8 遺伝子は軟骨分化を亢進することによって変形性関節症の病態形成を進行させる可能性が示された。また逆に HCK 遺伝子は軟骨分化を抑制することから変形性関節炎の病態を抑制する可能性

を持つ。GALNT3 遺伝子については軟骨組織自体の形成を抑制することから、二次的には軟骨分化を抑制するものの、変形性関節症においては病態の進行に関与する可能性が示された。

- 5 本明細書中で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書中にとり入れるものとする。

産業上の利用可能性

病態に関連した転写因子を該転写因子の欠失した細胞株又は初代培養細胞で発現させることにより、病態に関連した遺伝子を取得する方法、好ましくは Runx2/Cbfa1 を Runx2/Cbfa1 欠損軟骨細胞株又は初代軟骨培養細胞で発現させることにより骨及び／又は関節疾患関連遺伝子、好ましくは変形性関節症関連遺伝子を取得する方法を提供するものである。この方法で取得した Runx2/Cbfa1 下流遺伝子及びその遺伝子がコードするポリペプチドは、軟骨分化を制御する機能を持ち、骨及び／又は関節疾患（好ましくは変形性関節症）の医薬品となりうる。さらに、骨及び／又は関節疾患（好ましくは変形性関節症）の医薬品候補化合物のスクリーニング方法を提供し、骨及び／又は関節疾患（好ましくは変形性関節症）のモデル動物を提供するものである。本発明により提供されるものは、骨及び／又は関節疾患（好ましくは変形性関節症）の臨床・基礎の医薬品・医療品の領域において、大きな有用性を提供する。

配列表フリーテキスト

配列番号 53～114：合成オリゴヌクレオチド

請求の範囲

1. 病態に関連した転写因子を、該転写因子の欠失した細胞株又は初代培養細胞で発現させ、その際に発現が誘導又は抑制される遺伝子をスクリーニングすることを特徴とする病態関連遺伝子の取得方法。
5
2. Runx2/Cbfa1 を、Runx2/Cbfa1 欠損軟骨細胞株又は Runx2/Cbfa1 欠損初代培養細胞で発現させ、その際に発現が誘導又は抑制される遺伝子をスクリーニングすることを特徴とする Runx2/Cbfa1 に関する病態の関連遺伝子の取得方法。
3. Runx2/Cbfa1 を、Runx2/Cbfa1 欠損軟骨細胞株又は Runx2/Cbfa1 欠損初代培養細胞で発現させ、その際に発現が誘導又は抑制される遺伝子をスクリーニングすることを特徴とする軟骨分化制御関連遺伝子の取得方法。
10
4. スクリーニング法が、サブトラクション法又は DNA チップ法である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。
5. Runx2/Cbfa1 欠損マウス由来の初代軟骨細胞又は培養軟骨細胞。
15
6. Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損マウス由来軟骨細胞。
7. 産業技術総合研究所特許生物寄託センターに、FERM BP-10137 の受託番号で寄託されている RU-1 株、又は FERM BP-10138 の受託番号で寄託されている RU-22 株である、請求項 6 に記載の Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損マウス由来軟骨細胞株。
20
8. 配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、又は 25 に示される塩基配列を有し、Runx2/Cbfa1 の発現によって発現が誘導されるポリヌクレオチド。
25
9. 配列番号 9 に示される塩基配列を有するポリヌクレオチド。
10. 配列番号 1 に示される塩基配列を有し、軟骨分化促進作用を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチド。
11. 配列番号 3 に示される塩基配列を有し、軟骨分化抑制作用を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチド。
25
12. 配列番号 5 に示される塩基配列を有し、軟骨分化促進作用を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチド。

13. 配列番号15に示される塩基配列を有し、軟骨分化抑制作用を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチド。

14. 配列番号25に示される塩基配列を有し、軟骨組織形成抑制作用を有する
5 タンパク質をコードするポリヌクレオチド。

15. 配列番号27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、
47、49、又は51に示される塩基配列を有する、請求項8に記載のポリヌクレオチドのヒトホモログポリヌクレオチド。

16. 請求項8～15のいずれかに記載のポリヌクレオチドのコードするポリペ
10 プチドと65%以上の相同性を有し、かつ軟骨分化を促進又は抑制する作用を有
するタンパク質をコードするポリヌクレオチド。

17. 請求項8～15のいずれかに記載のポリヌクレオチド又はその相補鎖とス
トリソジエントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドであり、軟骨
分化を促進又は抑制する作用を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチ
15 ド。

18. 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチド又はその相補鎖を含
む組換えDNAベクター。

19. 請求項18に記載の組換えDNAベクターを用いて形質転換した形質転換体。

20. 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、
24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、
48、50、又は52に示されるアミノ酸配列を含むポリペプチド。

21. 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、
24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、
48、50、又は52に示されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のア
25 ミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列を含み、かつ軟骨分化を
促進又は抑制する作用を有するポリペプチド。

22. 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、
24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、

48、50、又は52に示されるアミノ酸配列と少なくとも65%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、かつ軟骨分化を促進又は抑制する作用を有するポリペプチド。

23. 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチドからなる遺伝子の発現を調節するアンチセンスポリヌクレオチド。

24. 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチドからなる遺伝子の発現を調節するRNAi分子。

25. 請求項20～22のいずれかに記載のポリペプチドに対する抗体。

26. 次の(1)～(3)の工程を含む、骨及び／又は関節疾患の治療薬及び／又は予防薬のスクリーニング方法。

(1) 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチドから成る遺伝子を発現する細胞に候補化合物を接触させる工程。
(2) 前記遺伝子の発現レベルを測定する工程。
(3) 候補化合物を接触させない対照と比較して、前記遺伝子の発現レベルを低下もしくは上昇させる化合物を選択する工程。

27. 次の(1)～(3)の工程を含む、骨及び／又は関節疾患の治療薬及び／又は予防薬のスクリーニング方法。

(1) 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチドから成る遺伝子の転写調節領域と、この転写調節領域の制御下に発現するレポーター遺伝子とを含むベクターを導入した細胞と候補化合物を接触させる工程。
(2) 前記レポーター遺伝子の活性を測定する工程。
(3) 候補化合物を接触させない対照と比較して、前記レポーター遺伝子の発現レベルを低下もしくは上昇させる化合物を選択する工程。

28. 次の(1)～(3)の工程を含む、骨及び／又は関節疾患の治療薬及び／又は予防薬のスクリーニング方法。

(1) 被験動物に候補化合物を投与する工程。
(2) 前記被験動物の生体試料における、請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチドから成る遺伝子の発現強度を測定する工程。

(3) 候補化合物を投与しない対照と比較して、前記遺伝子の発現レベルを低下もしくは上昇させる化合物を選択する工程。

29. 次の(1)～(3)の工程を含む、骨及び／又は関節疾患の治療薬及び／又は予防薬のスクリーニング方法。

5 (1) 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチドから成る遺伝子によってコードされるタンパク質と候補化合物を接触させる工程。

(2) 前記タンパク質の活性を測定する工程。

(3) 候補化合物を接触させない対照と比較して、前記タンパク質の活性を低下もしくは上昇させる化合物を選択する工程。

10 30. 請求項26～29のいずれかに記載のスクリーニング方法によって選択される化合物。

31. 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチド、請求項18に記載のDNAベクター、請求項19に記載の形質転換体、請求項20～22のいずれかに記載のポリペプチド、請求項23に記載のアンチセンスポリヌクレオチド、
15 請求項24に記載のRNAi分子、請求項25に記載の抗体、及び請求項30に記載の化合物のうち、少なくとも1つを含有することを特徴とする医薬組成物。

32. 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチド、請求項18に記載のDNAベクター、請求項19に記載の形質転換体、請求項20～22のいずれかに記載のポリペプチド、請求項23に記載のアンチセンスポリヌクレオチド、
20 請求項24に記載のRNAi分子、請求項25に記載の抗体、及び請求項30に記載の化合物のうち、少なくとも1つを含有することを特徴とする骨及び／又は関節疾患の予防及び／又は治療剤。

33. 骨及び／又は関節疾患が変形性関節症である請求項32に記載の予防及び／又は治療剤。

25 34. 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチド、請求項18に記載のDNAベクター、請求項19に記載の形質転換体、請求項20～22のいずれかに記載のポリペプチド、請求項23に記載のアンチセンスポリヌクレオチド、
請求項24に記載のRNAi分子、請求項25に記載の抗体、及び請求項30に記

載の化合物のうち、少なくとも1つを含有することを特徴とする疾病的診断薬組成物。

3 5. 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチド、請求項18に記載のDNAベクター、請求項19に記載の形質転換体、請求項20～22のいずれかに記載のポリペプチド、請求項23に記載のアンチセンスポリヌクレオチド、請求項24に記載のRNAi分子、請求項25に記載の抗体、及び請求項30に記載の化合物のうち、少なくとも1つを含有することを特徴とする骨及び／又は関節疾患の診断薬組成物。

3 6. 骨及び／又は関節疾患が変形性関節炎である請求項35に記載の診断薬組成物。

3 7. 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチドがコードする遺伝子の発現強度を増強又は低下させた骨及び／又は関節疾患のモデル用トランスジェニック動物。

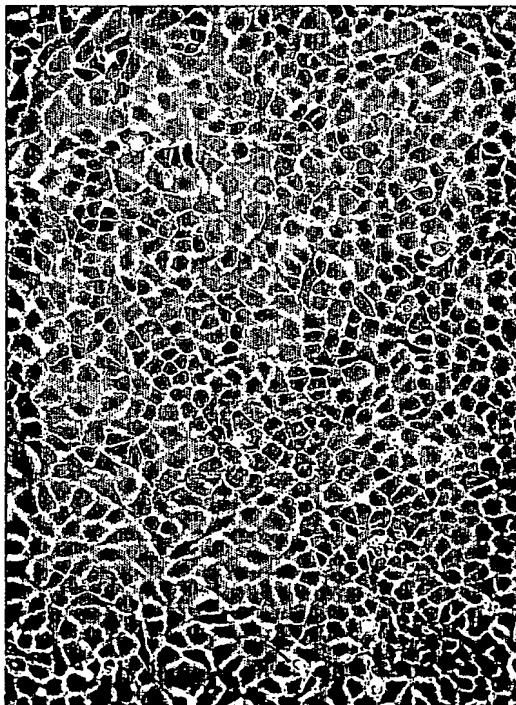
3 8. 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチドがコードする遺伝子を、II型コラーゲンプロモーターを用いて発現させた骨及び／又は関節疾患のモデル用トランスジェニックマウス。

3 9. 請求項18に記載のDNAベクター、請求項19に記載の形質転換体、請求項20～22のいずれかに記載のポリペプチド、請求項23に記載のアンチセンスポリヌクレオチド、請求項24に記載のRNAi分子、請求項25に記載の抗体、及び請求項30に記載の化合物のうち、少なくとも1つを投与することによる骨及び／又は関節疾患のモデル動物作製方法。

4 0. 骨及び／又は関節疾患が変形性関節症である請求項39に記載のモデル動物作製方法。

図 1

RU-1



RU-22



初代軟骨細胞

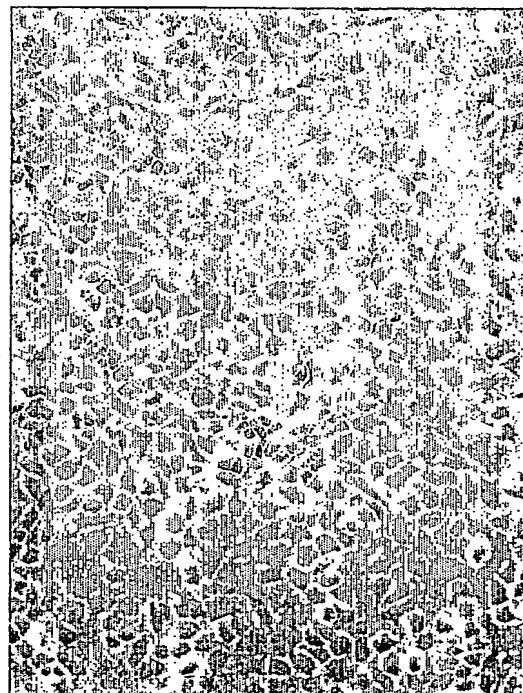
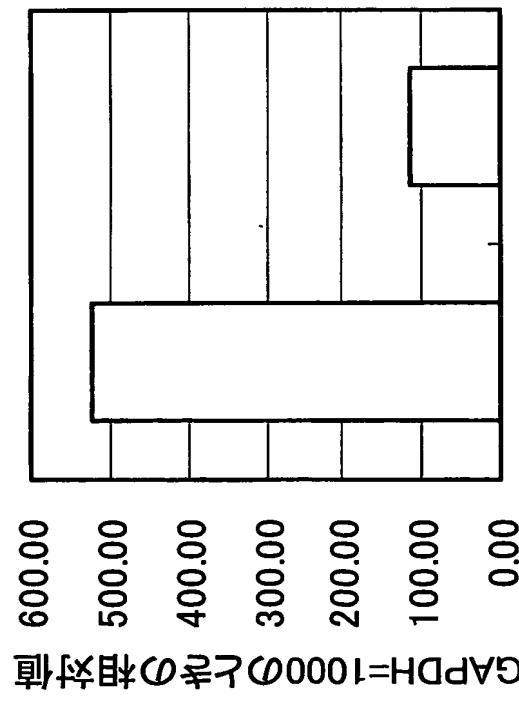
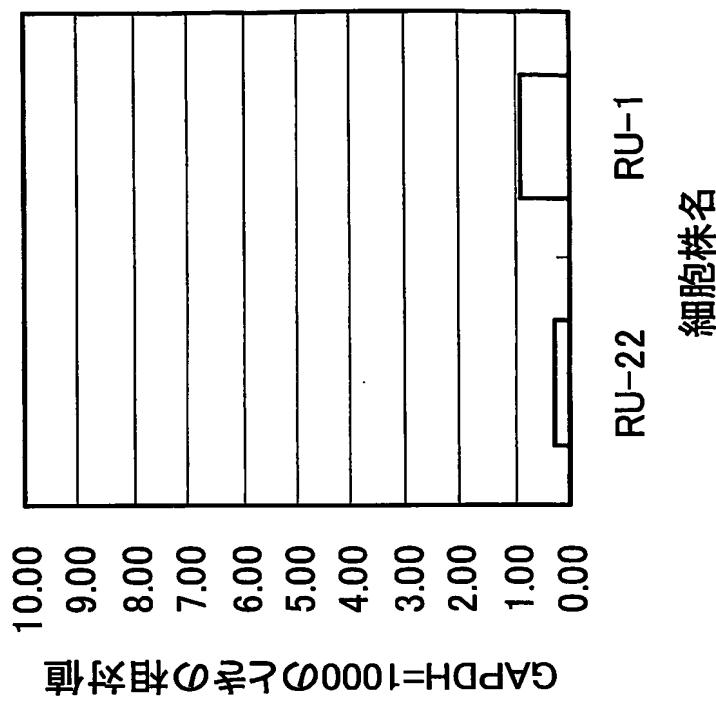


図 2

A Runx2/Cbfa1およびp53欠損マウス由來軟骨細胞株のⅢ型コラーゲンの発現

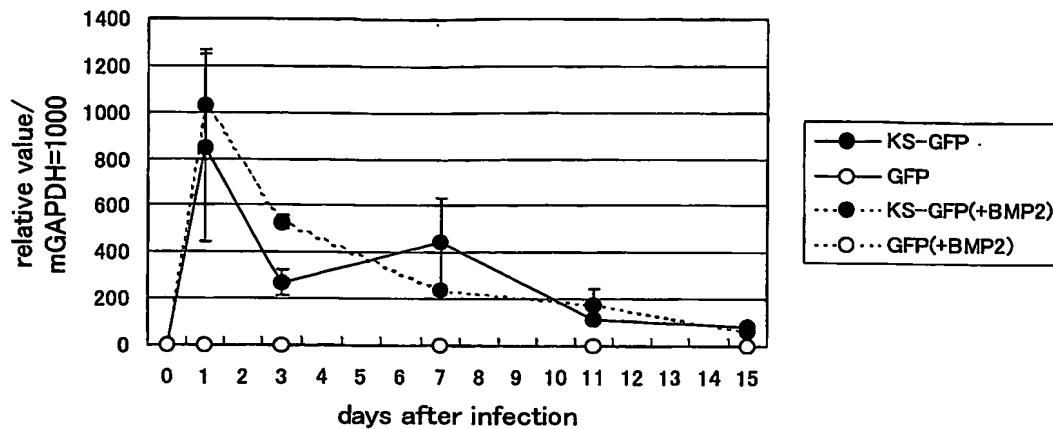


B Runx2/Cbfa1およびp53欠損マウス由來軟骨細胞株のⅣ型コラーゲンの発現

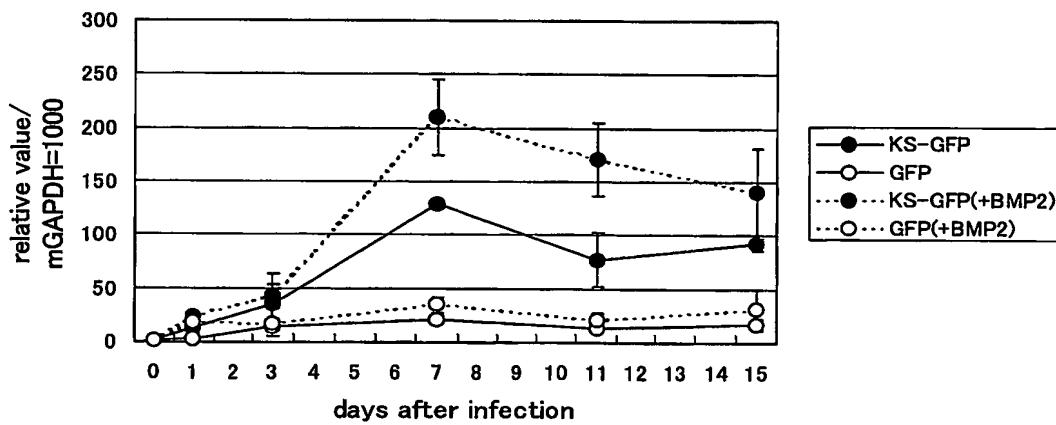


☒ 3

A

Cbfa1

PTH/PTHrPR



TypeX Collagen

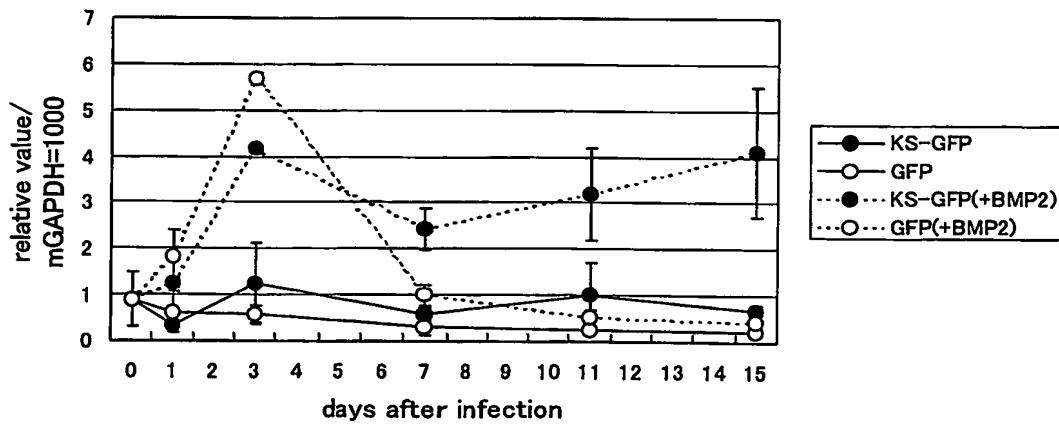
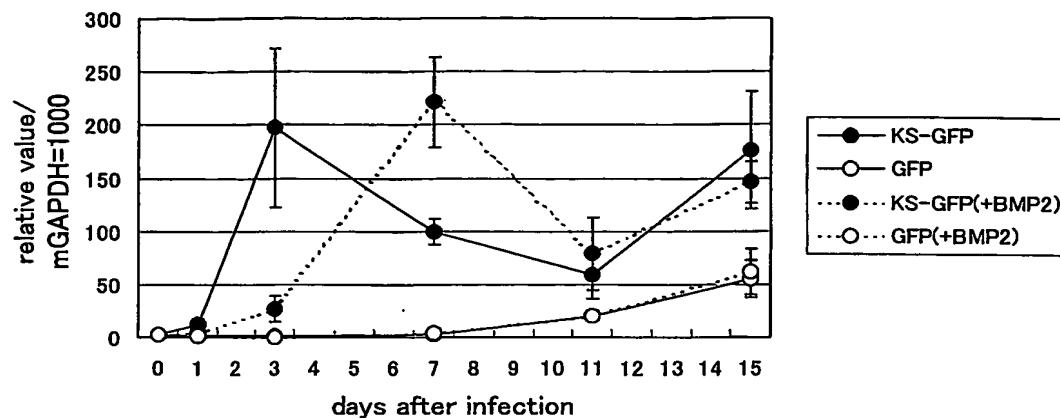


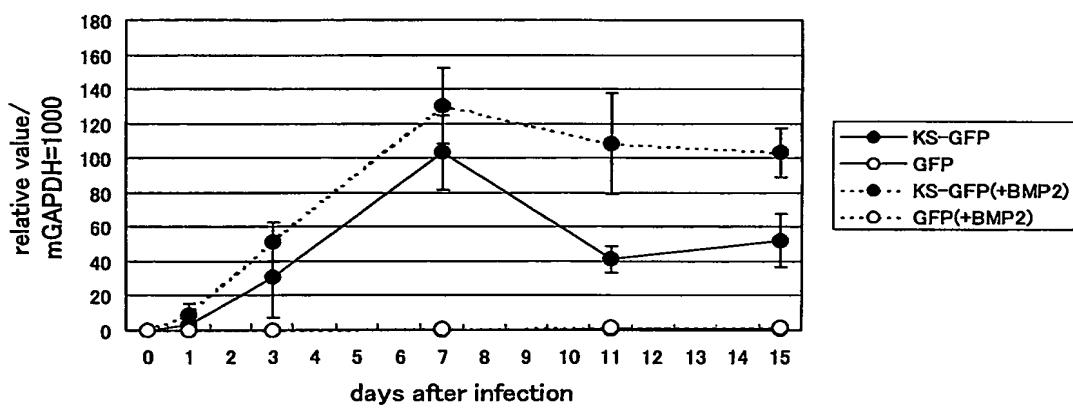
図3 (続き)

B

MMP13



ALP



BSP

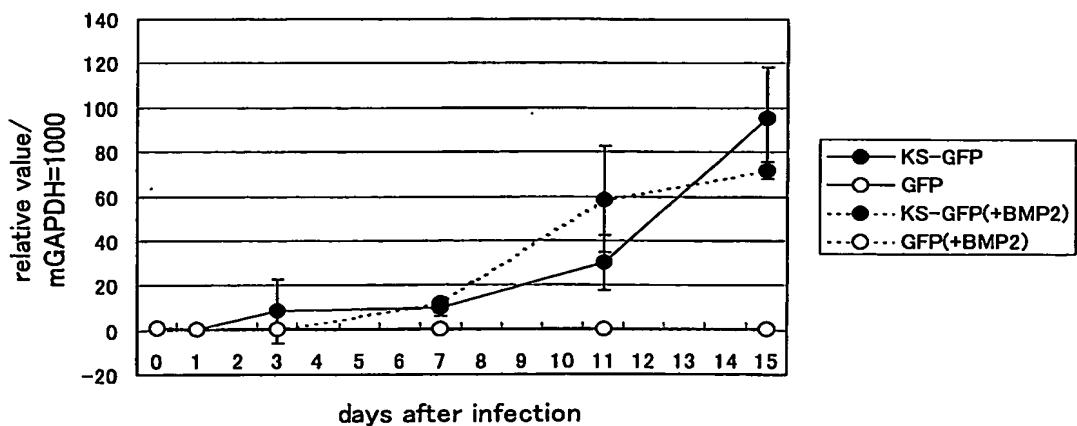
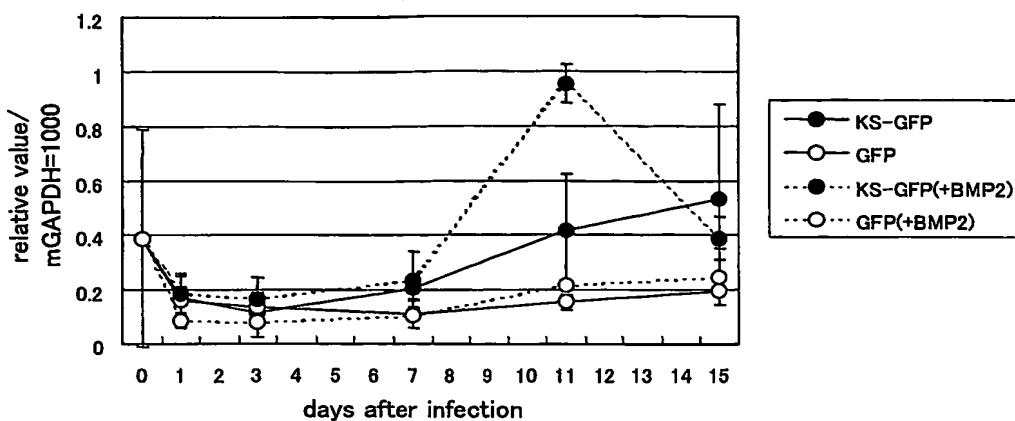


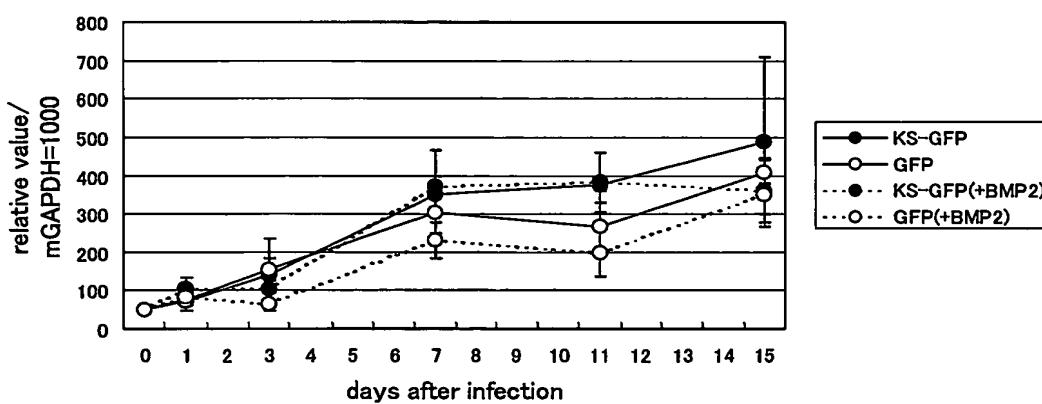
図 4

A

Ihh



HNOEL-iso



Osteopontin

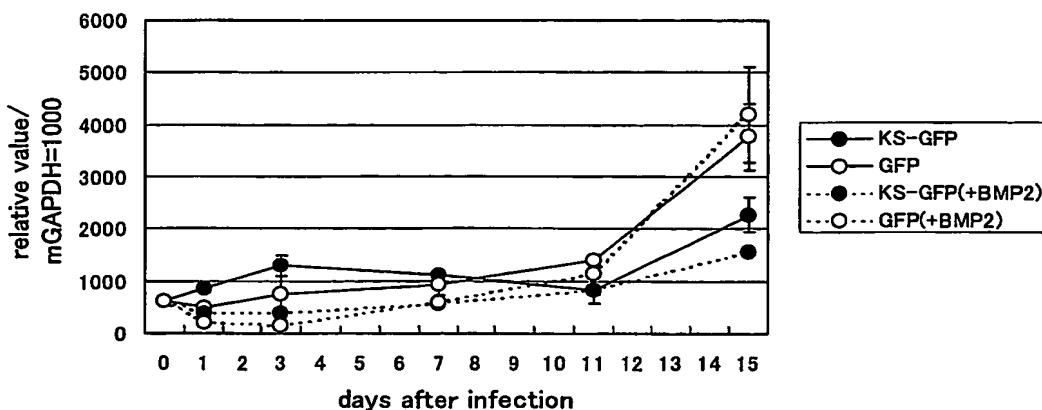
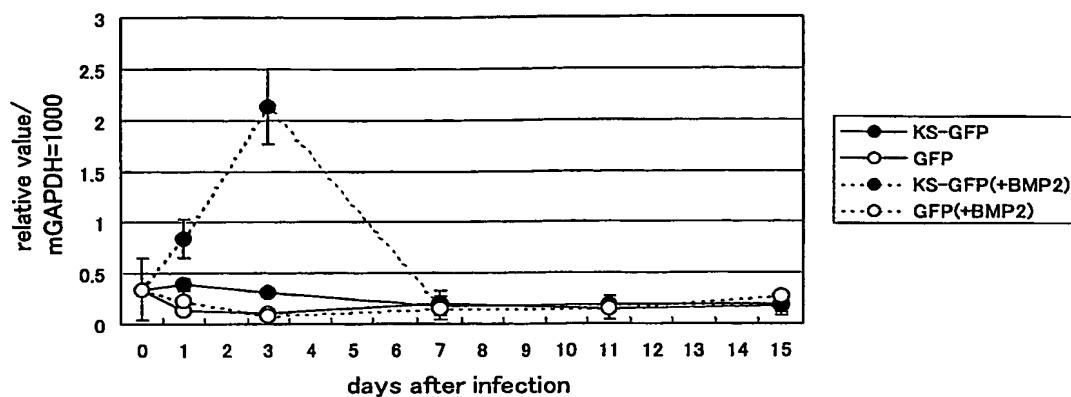


図4 (続き)

B

IL11



Osteocalcin

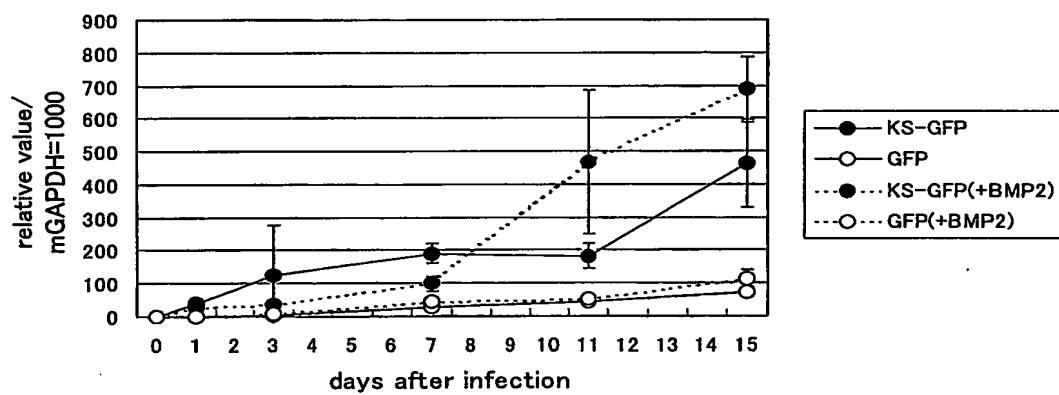
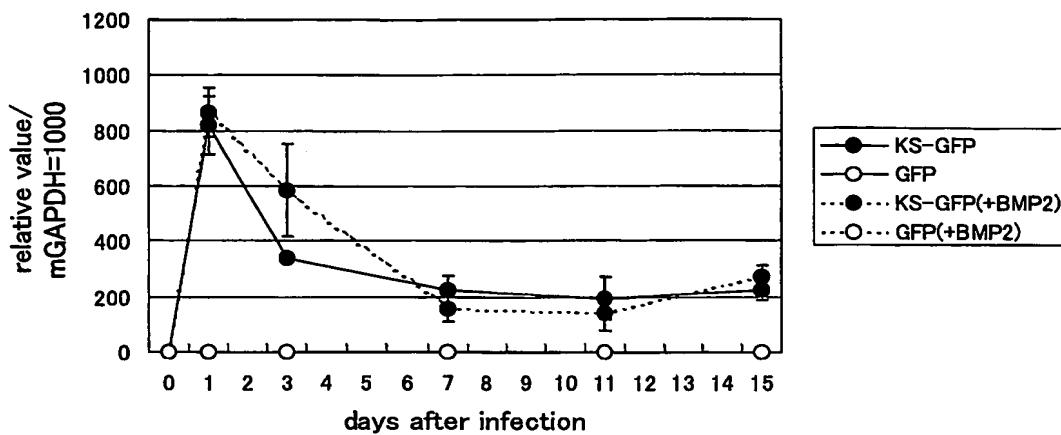
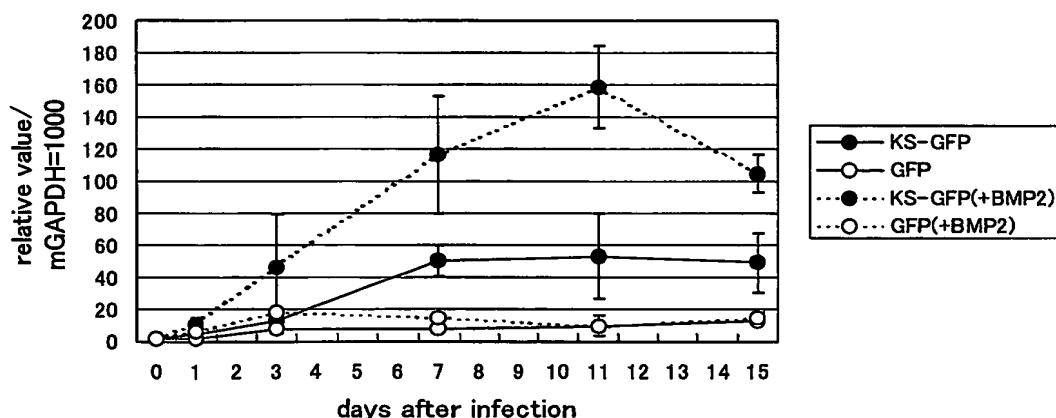


図 5

A

Cbfa1

PTH/PTHrPR



TypeX Collagen

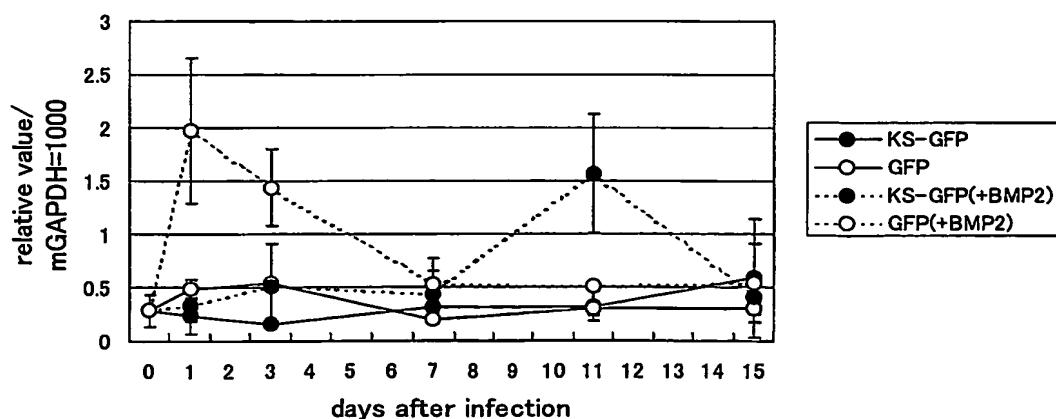
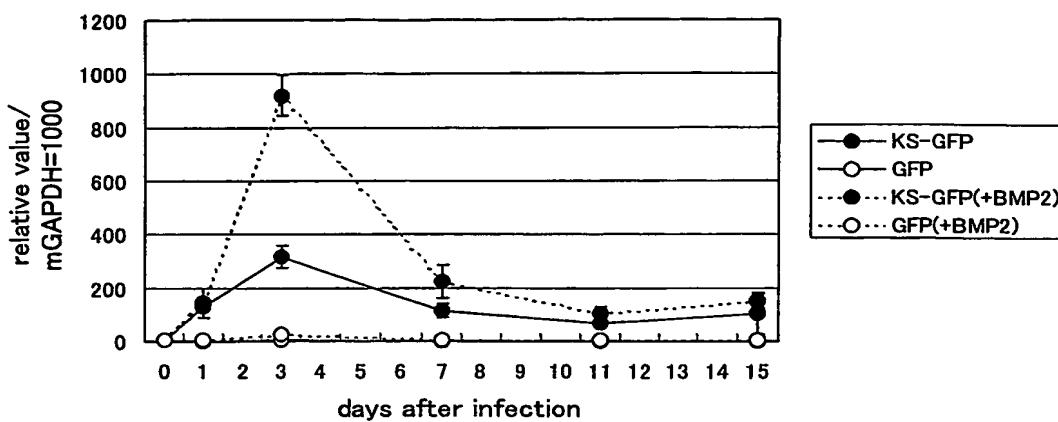


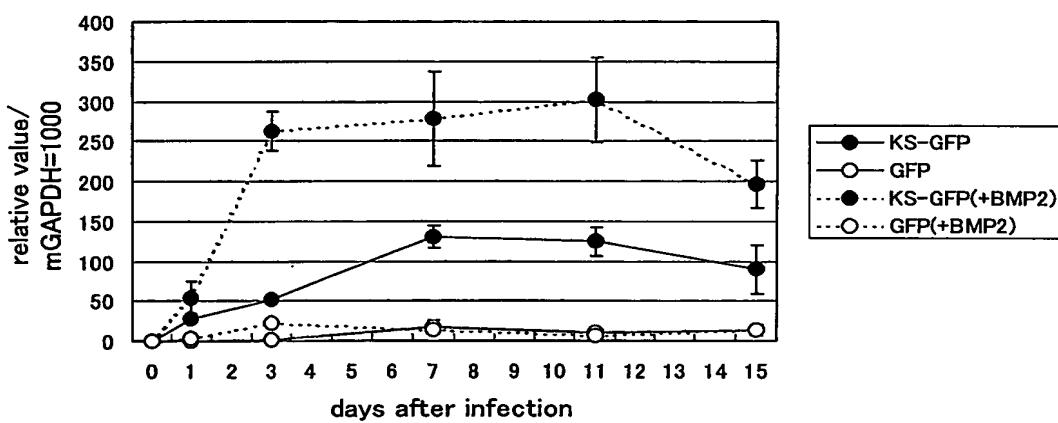
図 5 (続き)

B

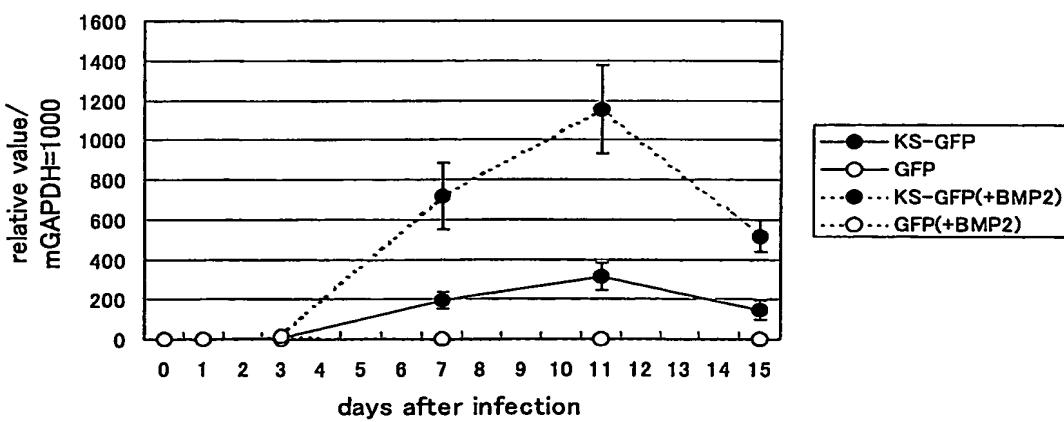
MMP13



ALP

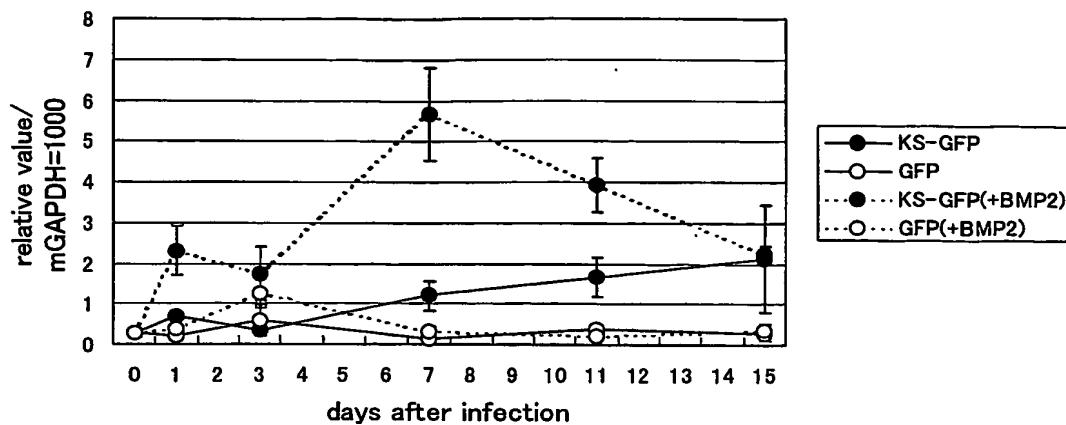


BSP



☒ 6

A

Ihh

HNOEL-iso

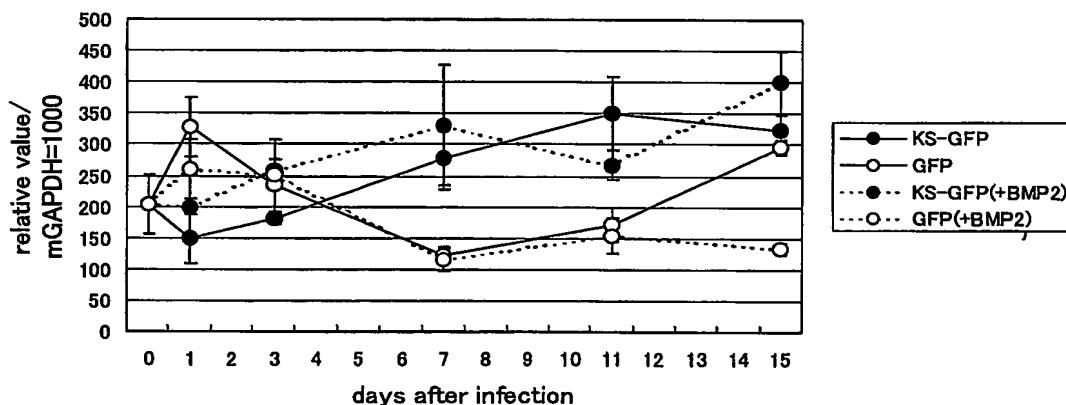
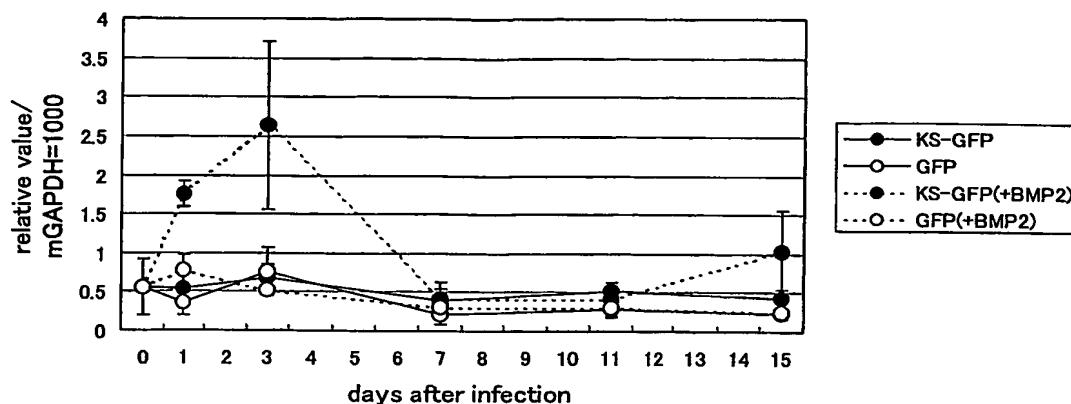


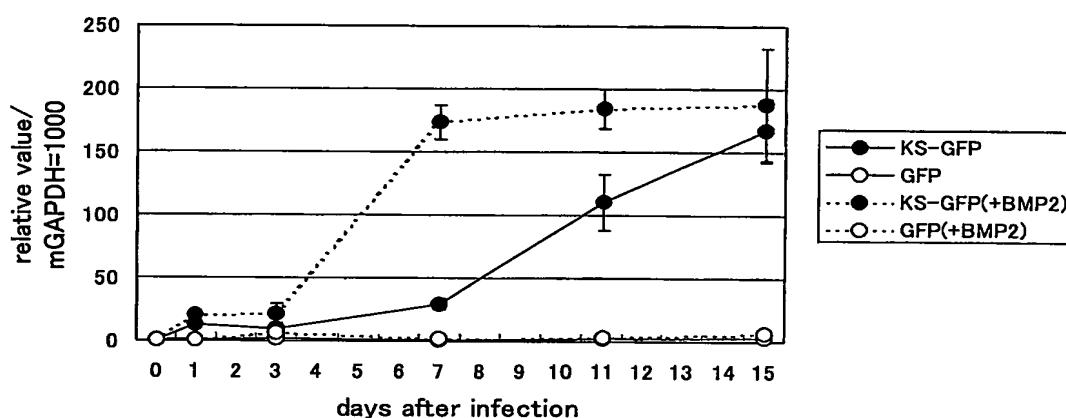
図 6 (続き)

B

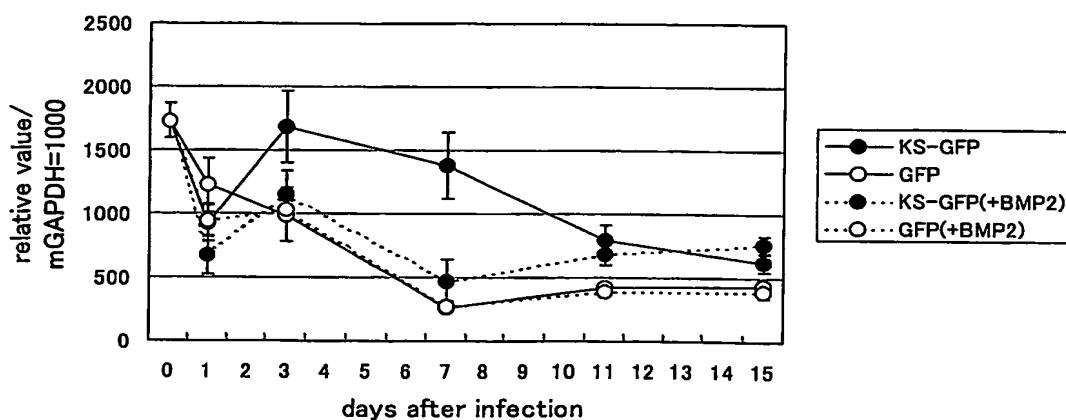
IL11



Osteocalcin

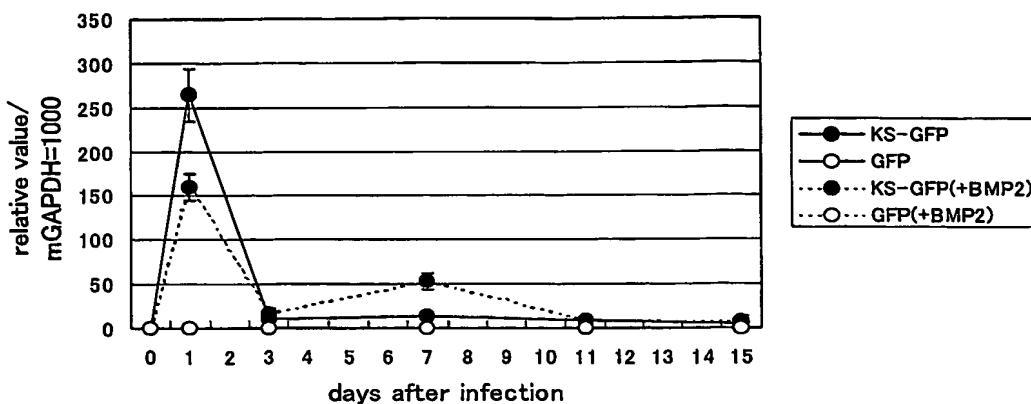


Osteopontin

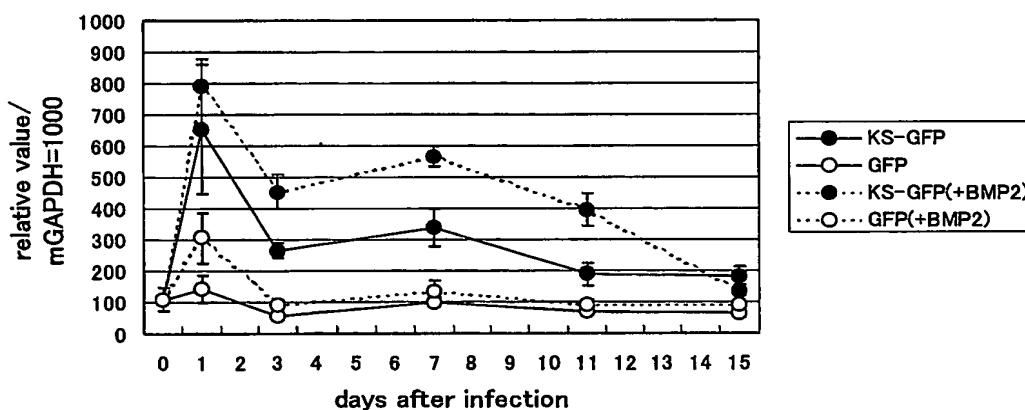


☒ 7

A

Cbf α 1

PTH/PTHrPR



TypeX Collagen

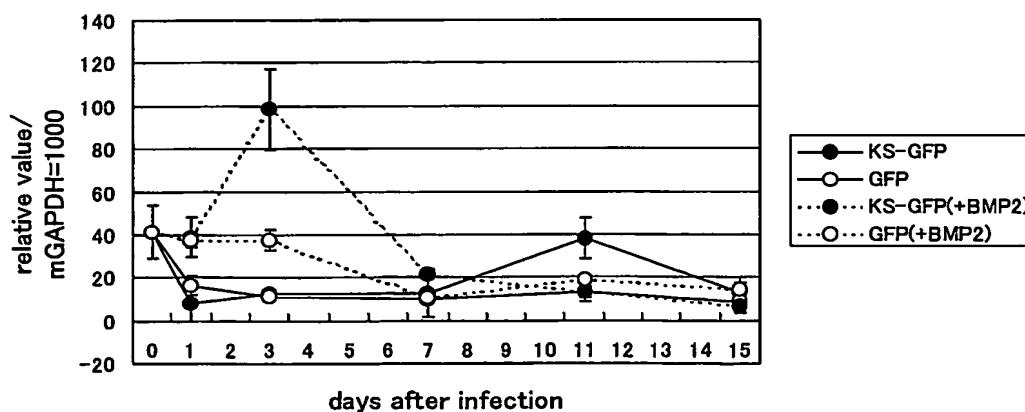
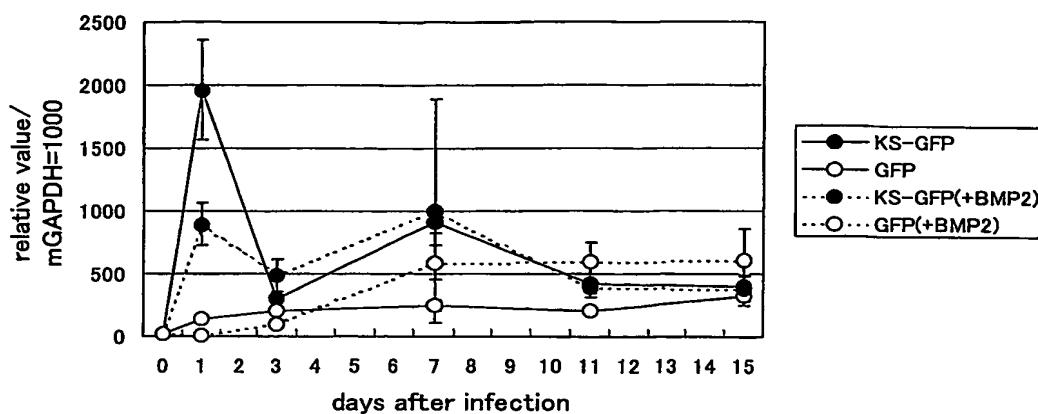


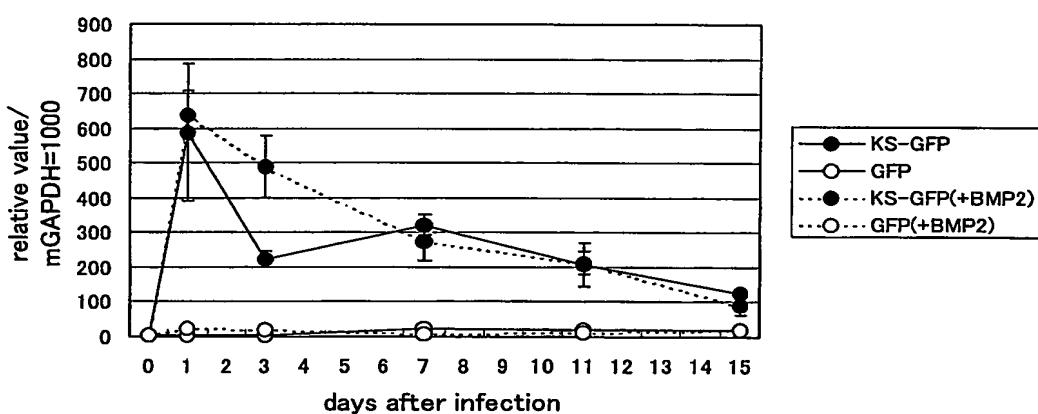
図 7 (続き)

B

MMP13



ALP



BSP

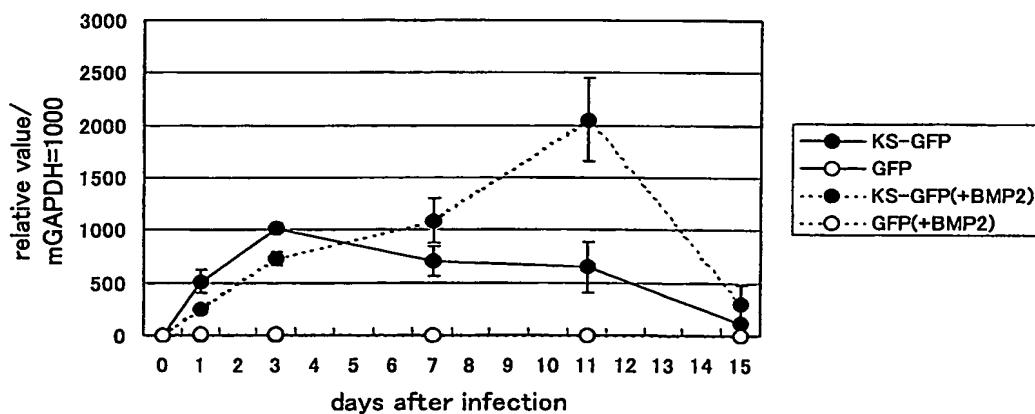
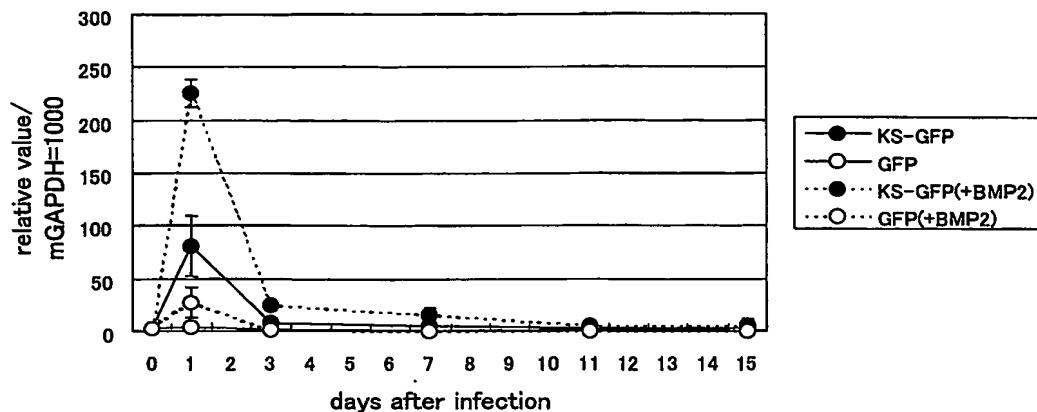


図 8

A

Ihh



HNOEL-iso

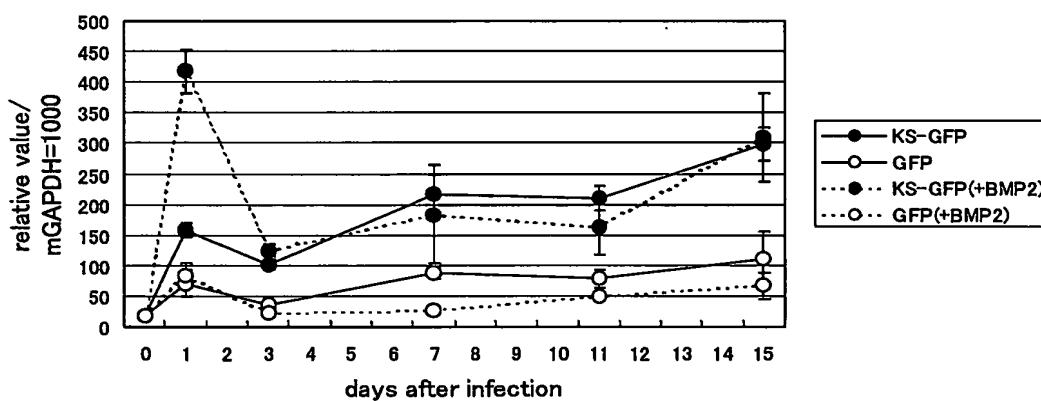
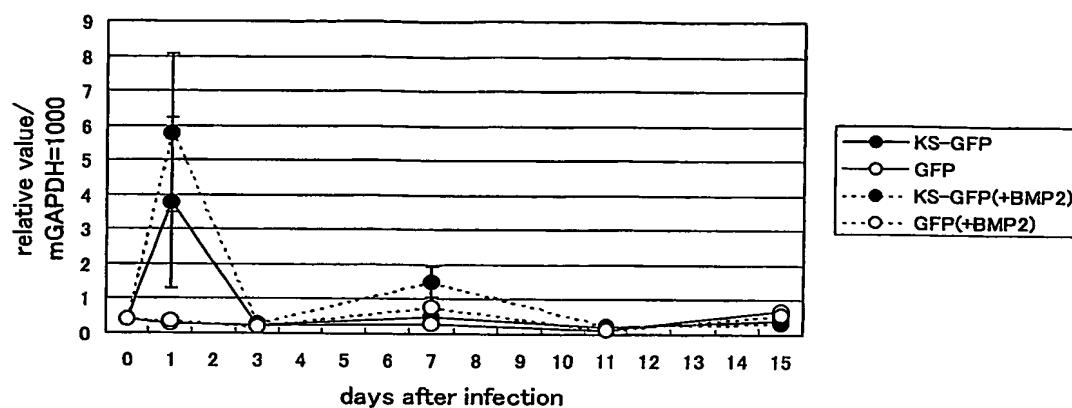


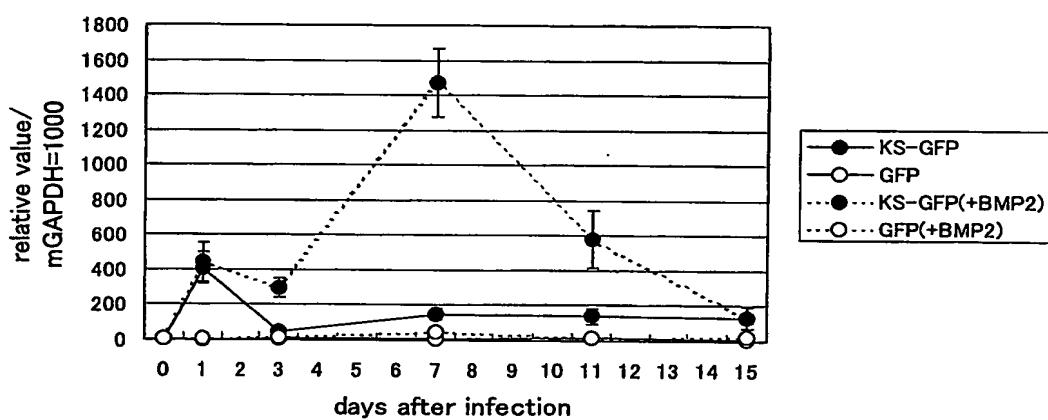
図 8 (続き)

B

IL11



Osteocalcin



Osteopontin

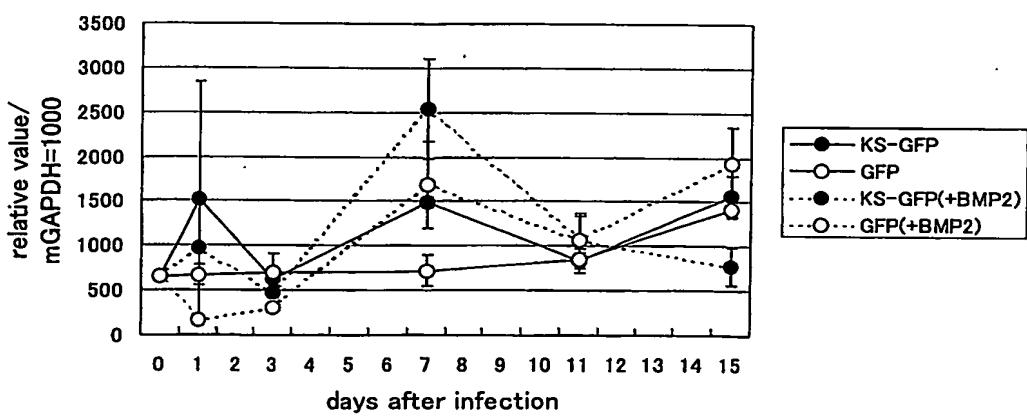


図 9

RU-1 軟骨細胞株における誘導遺伝子		遺伝子名	Accession No.
誘導倍率			
2.1	alkaline phosphatase 2, liver		AA517588
2.1	WNT1 Inducible signalling pathway protein 2 (WISP 2)		AA754979
1.8	RIKEN cDNA 231000B_J16 gene (Tem8)		AA416380
RU-22 軟骨細胞株における誘導遺伝子		遺伝子名	Accession No.
誘導倍率			
1.9	DNA segment, Chr 13, Wayne State University 123, expressed (kEST)		AA397280
1.8	MYB binding protein (P160) 1a (MYBbp1a)		AA607245
1.7	RIKEN cDNA 3230402K17 gene (Noppi 40)		AA415905
1.7	alkaline phosphatase 2, liver		AA517588
初代軟骨細胞における Runx2/Cbfα1 誘導遺伝子		遺伝子名	Accession No.
誘導倍率			
92.12	" MUS MUSCULUS INTERLEUKIN11 (IL11), mRNA"		NM_008350
36.83	MABRP39 MAMSCULLUS mRNA FOR BRP39 PROTEIN		X93035
27.47	" MUS MUSCULUS PLACENTAL GROWTH FACTOR (PGF), mRNA"		NM_008827
22.02	" MUS MUSCULUS HEMOPOIETIC CELL KINASE (HCK), mRNA"		NM_010407
19.55	" MUS MUSCULUS ALKALINE PHOSPHATASE 2, LIVER (AKP2), mRNA"		NM_007431
9.24	" MUS MUSCULUS INDIAN HEDGEHOG HOMOLOG (DROSOPHILA) (IHH), mRNA"		NM_010544
7.71	" MUS MUSCULUS MATRIX METALLOPROTEINASE 13 (MMP13), mRNA"		NM_008607
7.63	" MUS MUSCULUS LYSYL OXYDASE-LIKE PROTEIN 2 mRNA, PARTIAL CDS"		AF117951
7.01	" MUS MUSCULUS PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASE, RECEPTOR-TYPE, F INTERACTING PROTEIN BINDING PROTEIN 2 (PPFBP2), mRNA"		NM_008805
6.48	" MUS MUSCULUS WNT1 INDUCIBLE SIGNALING PATHWAY PROTEIN 1 (WISP1), mRNA"		NM_018865
5.06	" MUS MUSCULUS UDP-N-ACETYL-GLUCOSAMINYLTRANSFERASE 3 (GALNT3), mRNA"		NM_015736

図 10

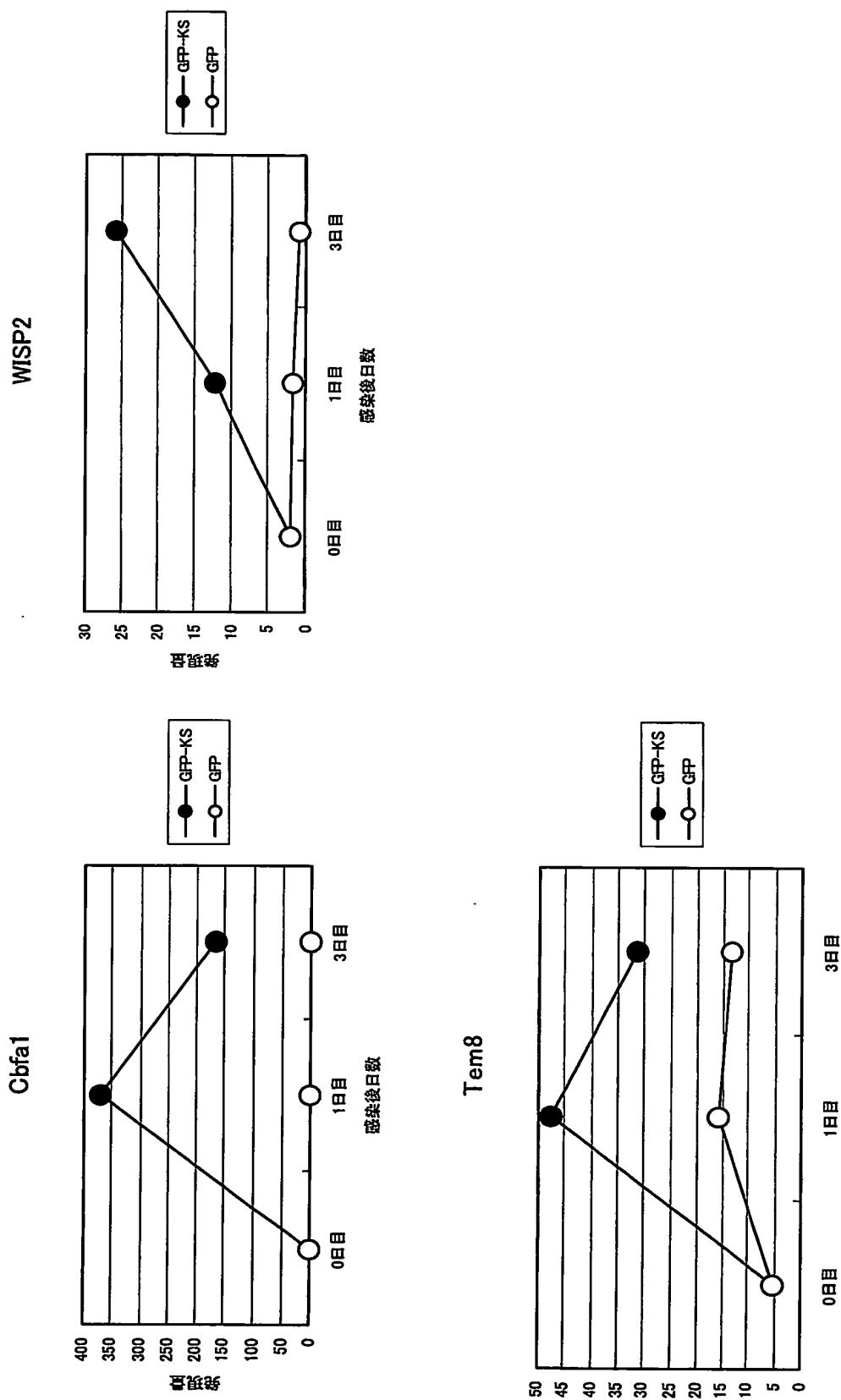


図 11

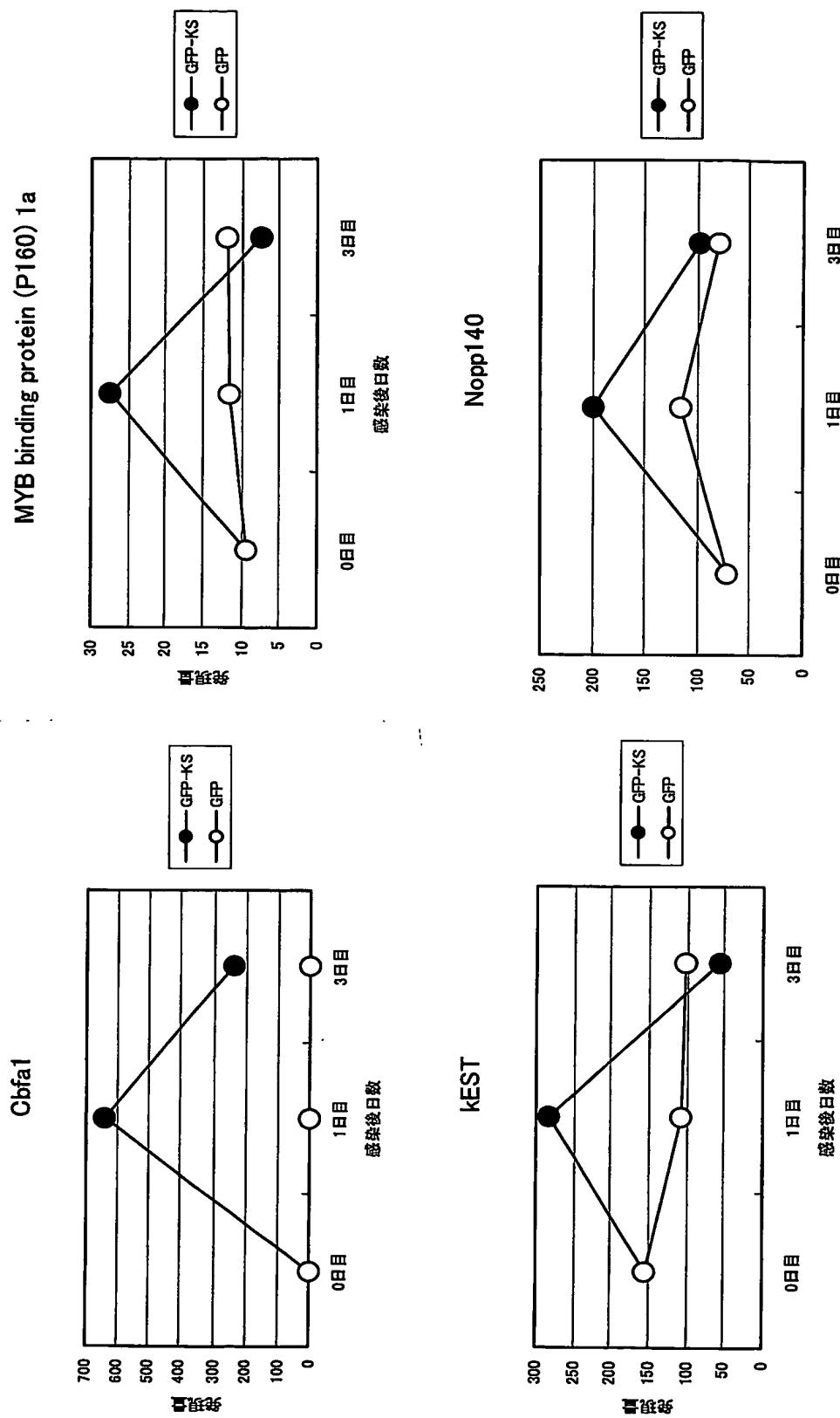
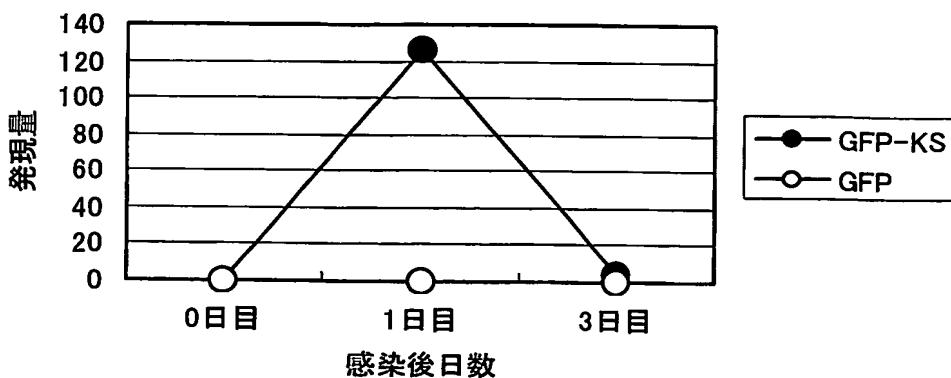


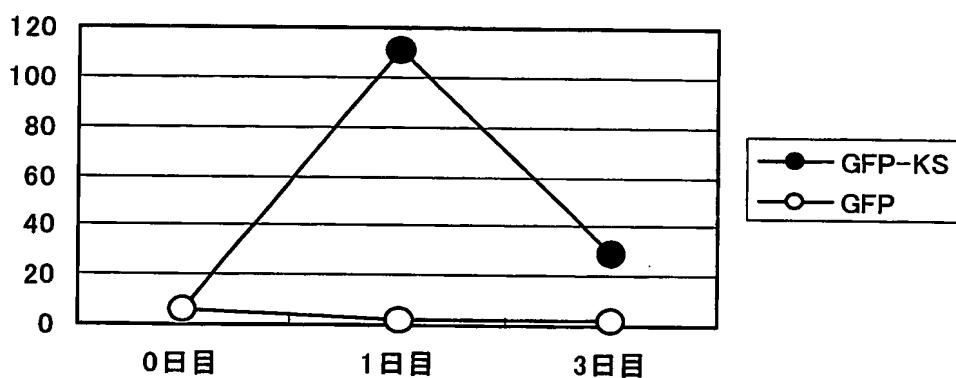
図 1 2

A

Cbfa1



12. HEMOPOIETIC CELL KINASE (HCK)



6.PLACENTAL GROWTH FACTOR (PGF)

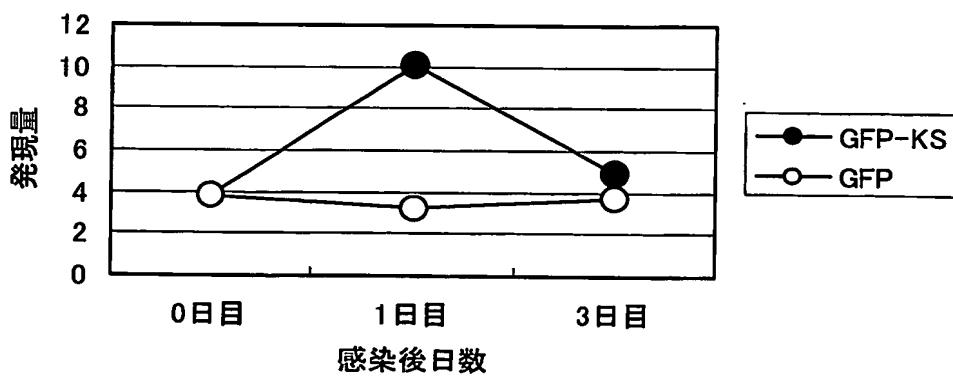


図 12 (続き)

B

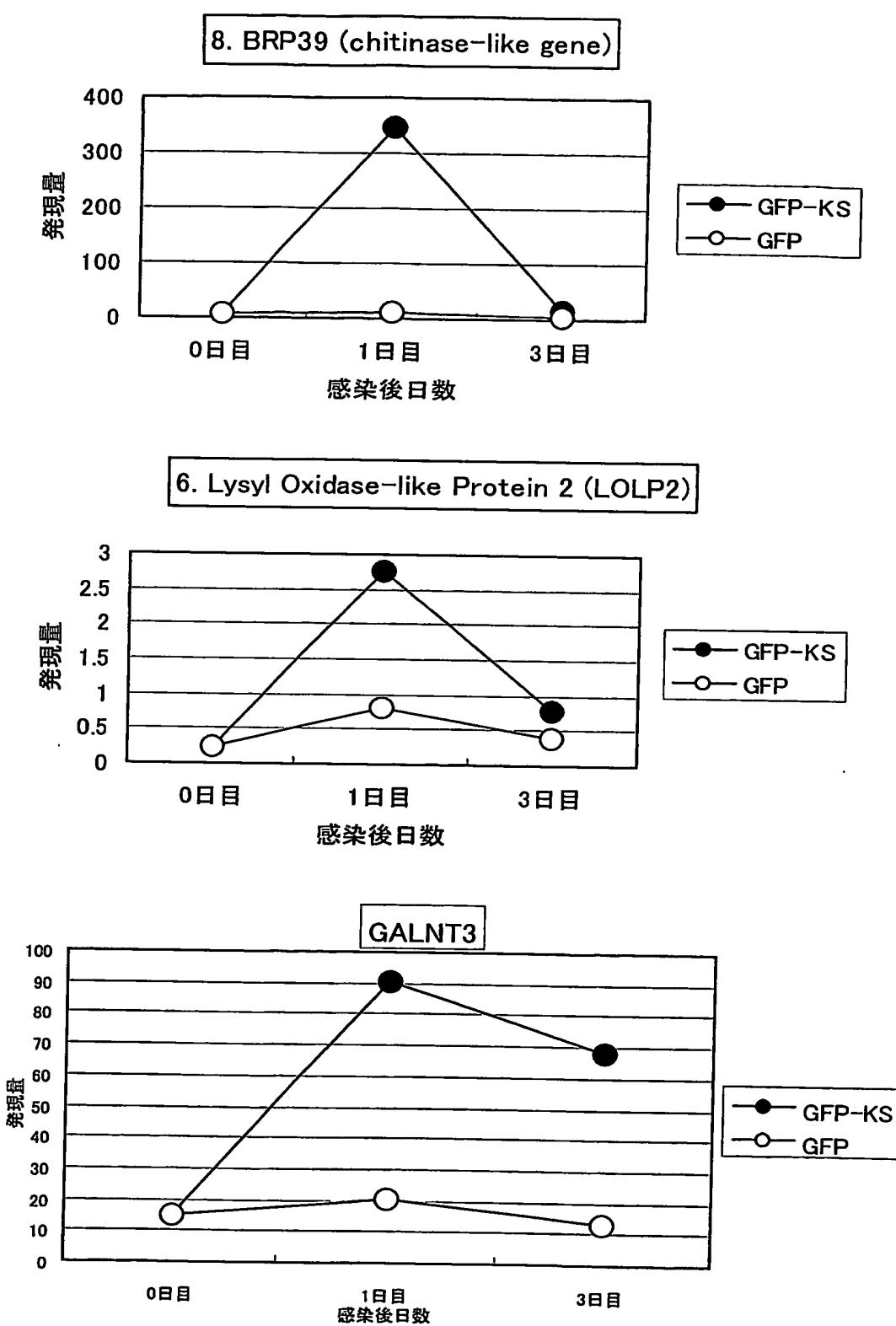
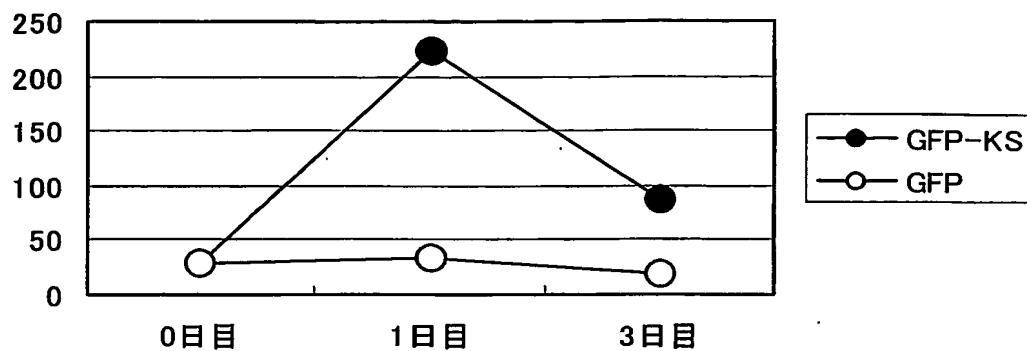


図 1 2 (続き)

C

13.WNT1 Inducible Signaling Pathway Protein 1
(WISP1)



5. Protein Tyrosine Phosphatase, Receptor-type,
F interacting protein binding protein 2 (PPFI)

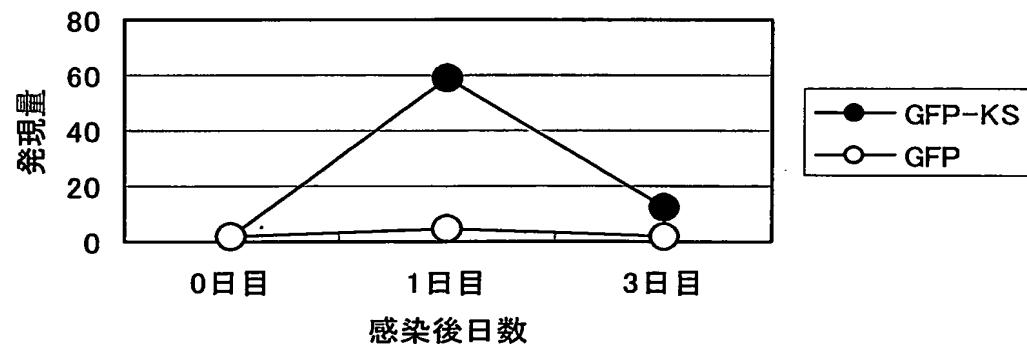
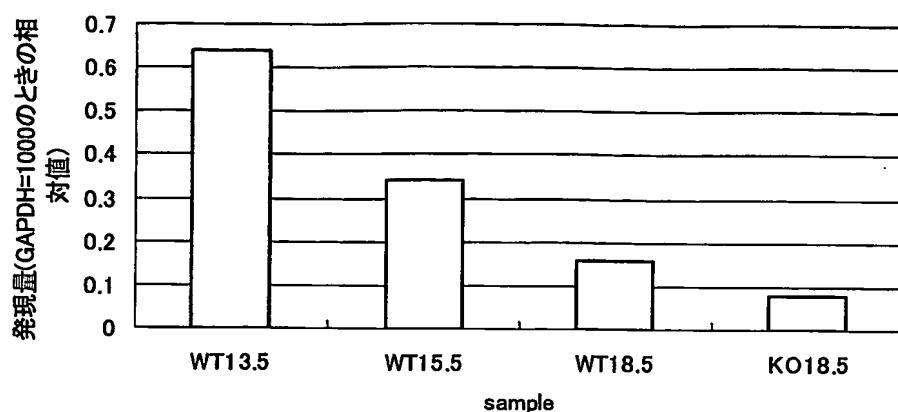
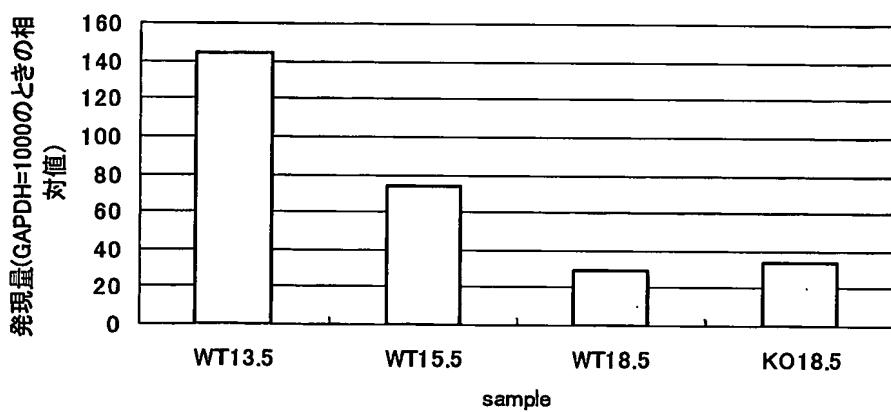


図 1 3

A

Cbfa1

Tem8



k.EST

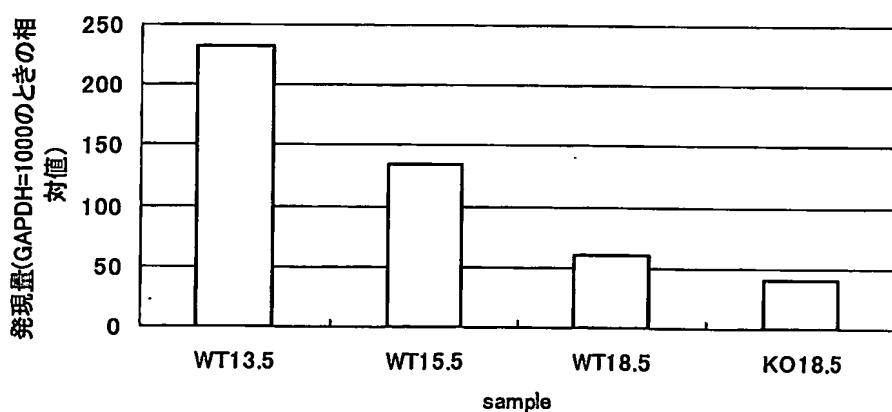
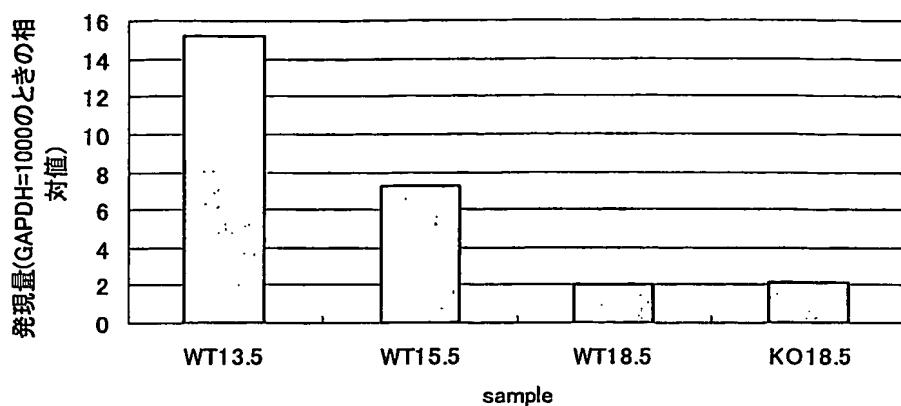


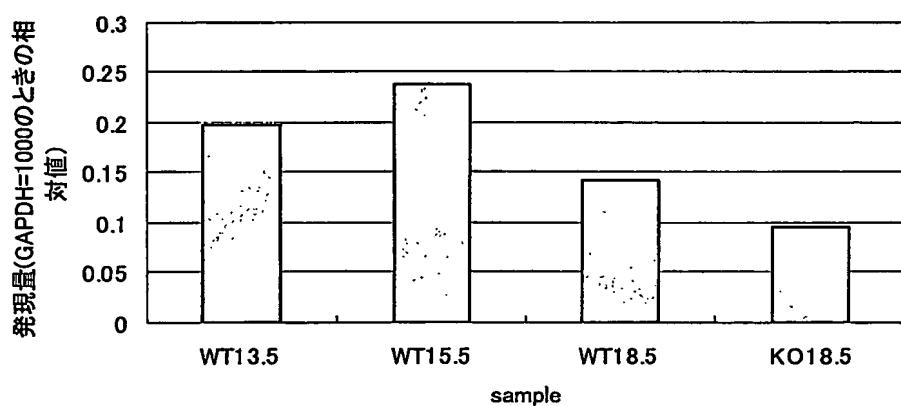
図 1 3 (続き)

B

MYB binding protein (P160) 1a



WISP2



Nopp140

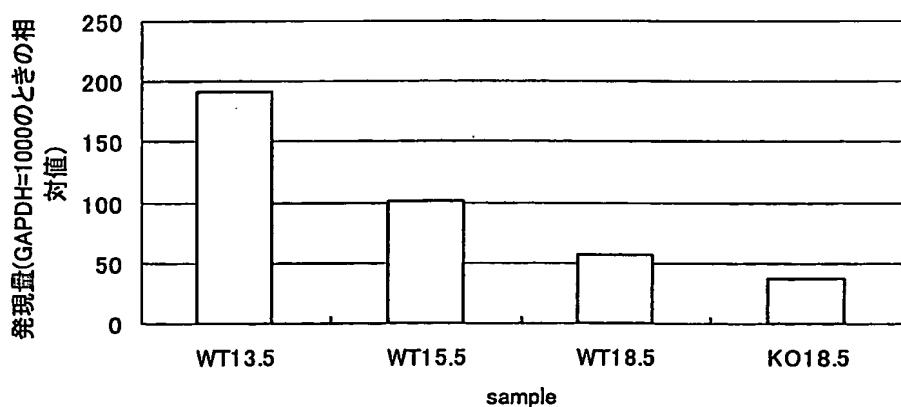
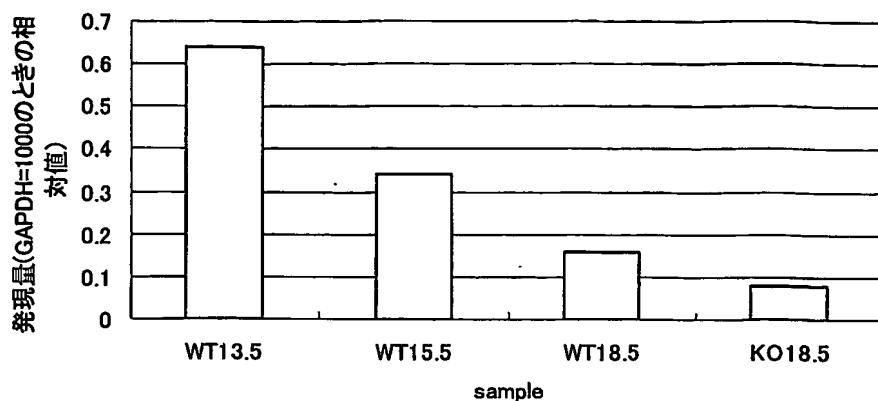
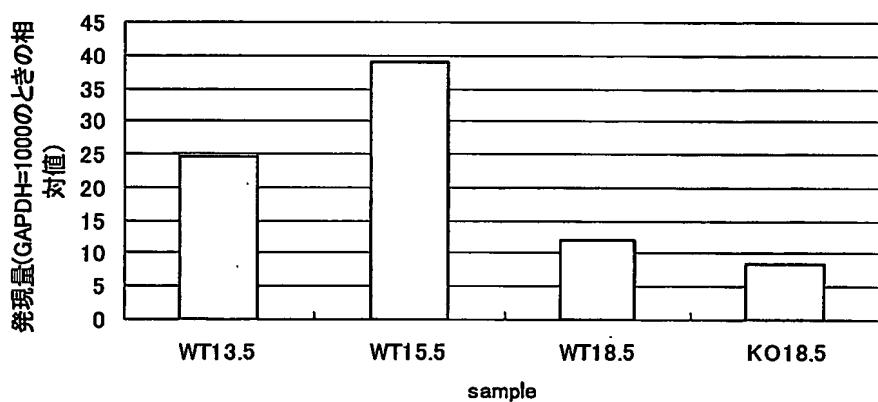


図 1 4

A

Cbfa1

BRP39 (chitinase-like gene)



WNT1 Inducible Signaling Pathway Protein 1 (WISP1)

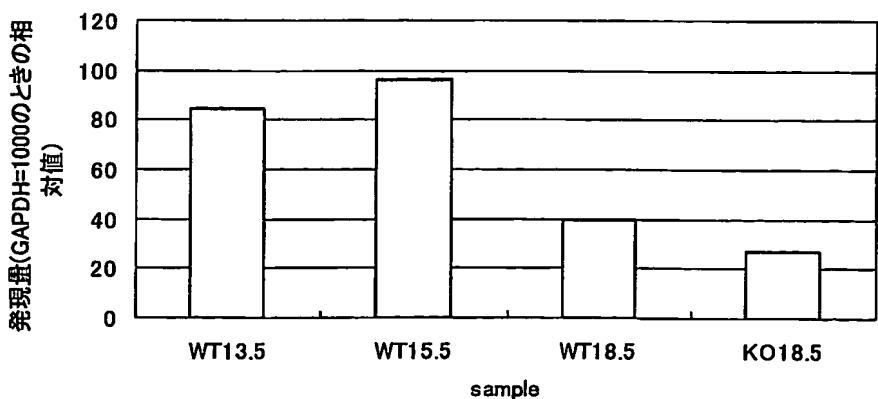
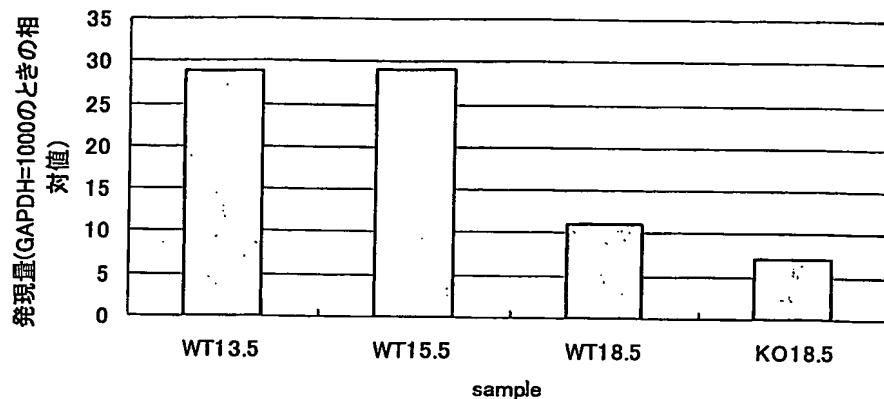


図 1 4 (続き)

B

Placental Growth Factor (PIGF)



Hemopoietic Cell Kinase(HCK)

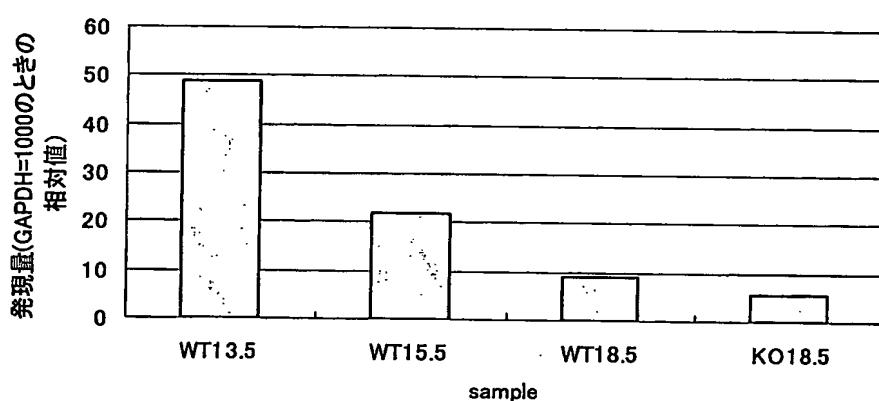
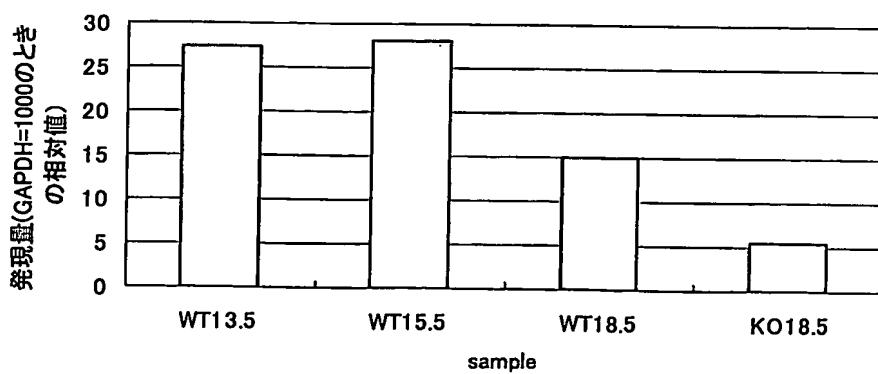
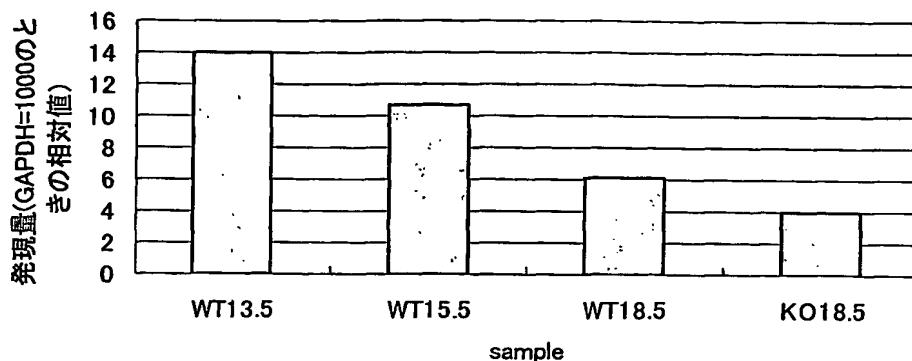
Protein Tyrosine Phosphatase, Receptor-Type, F
Interacting Protein, Binding Protein 2 (PPFIBP2)

図 14 (続き)

C

UDP-N-ACETYL-ALPHA-D-
 GALACTOSAMINE:POLYPEPTIDE N-
 ACETYLGALACTOSAMINYLTRANSFERASE 3 (GALNT3)



Lysyl Oxiase-Like Protein 2 (LOXL2)

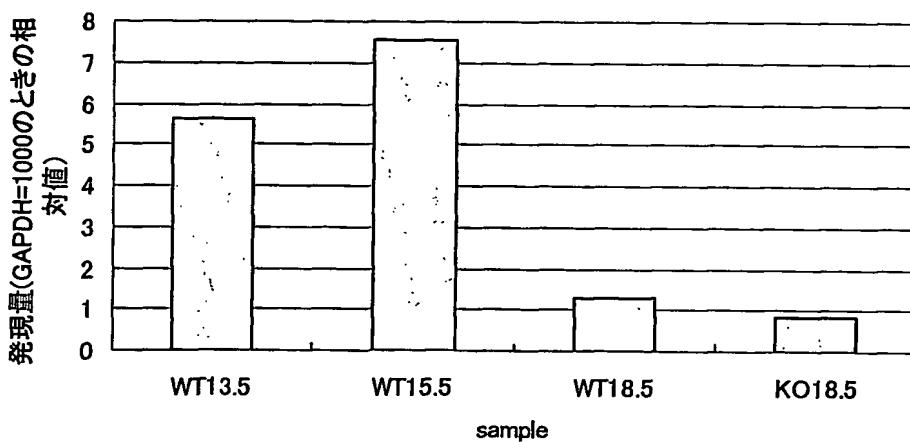


図 15

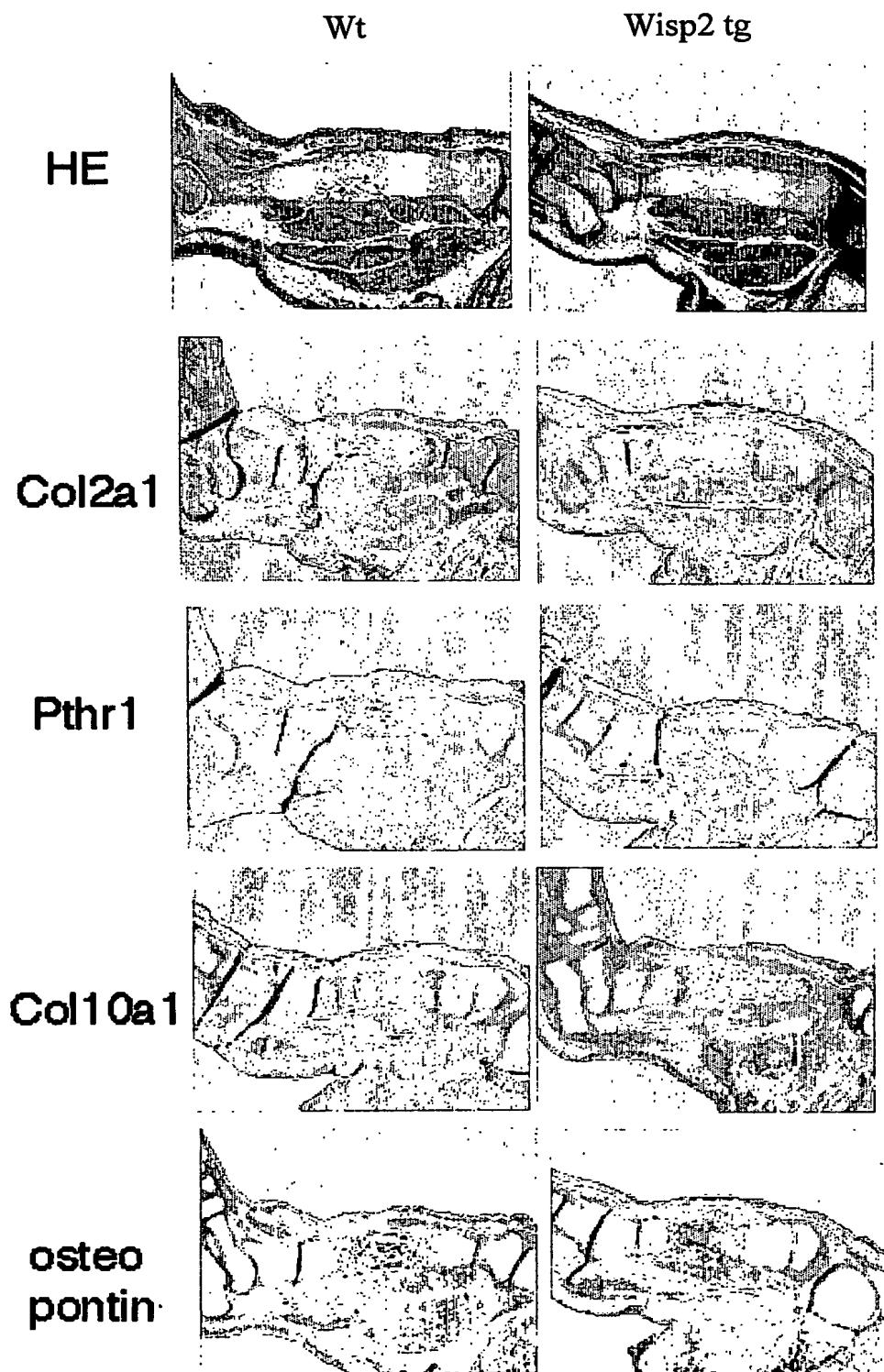


図 16 Wisp2 Tgマウスの表現型

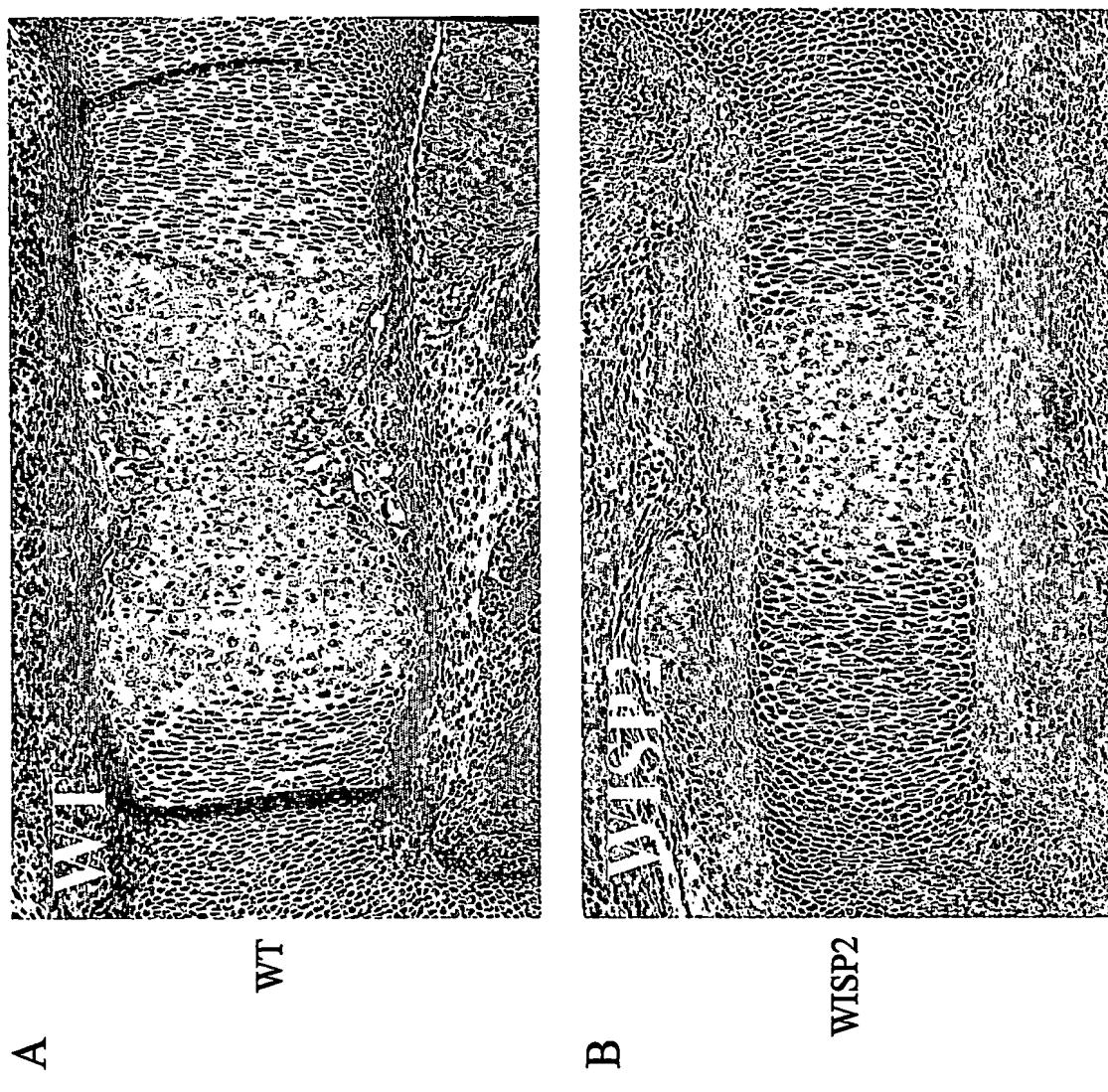


図 17
Nopp140 Tgマウスの表現型
(E18.5)

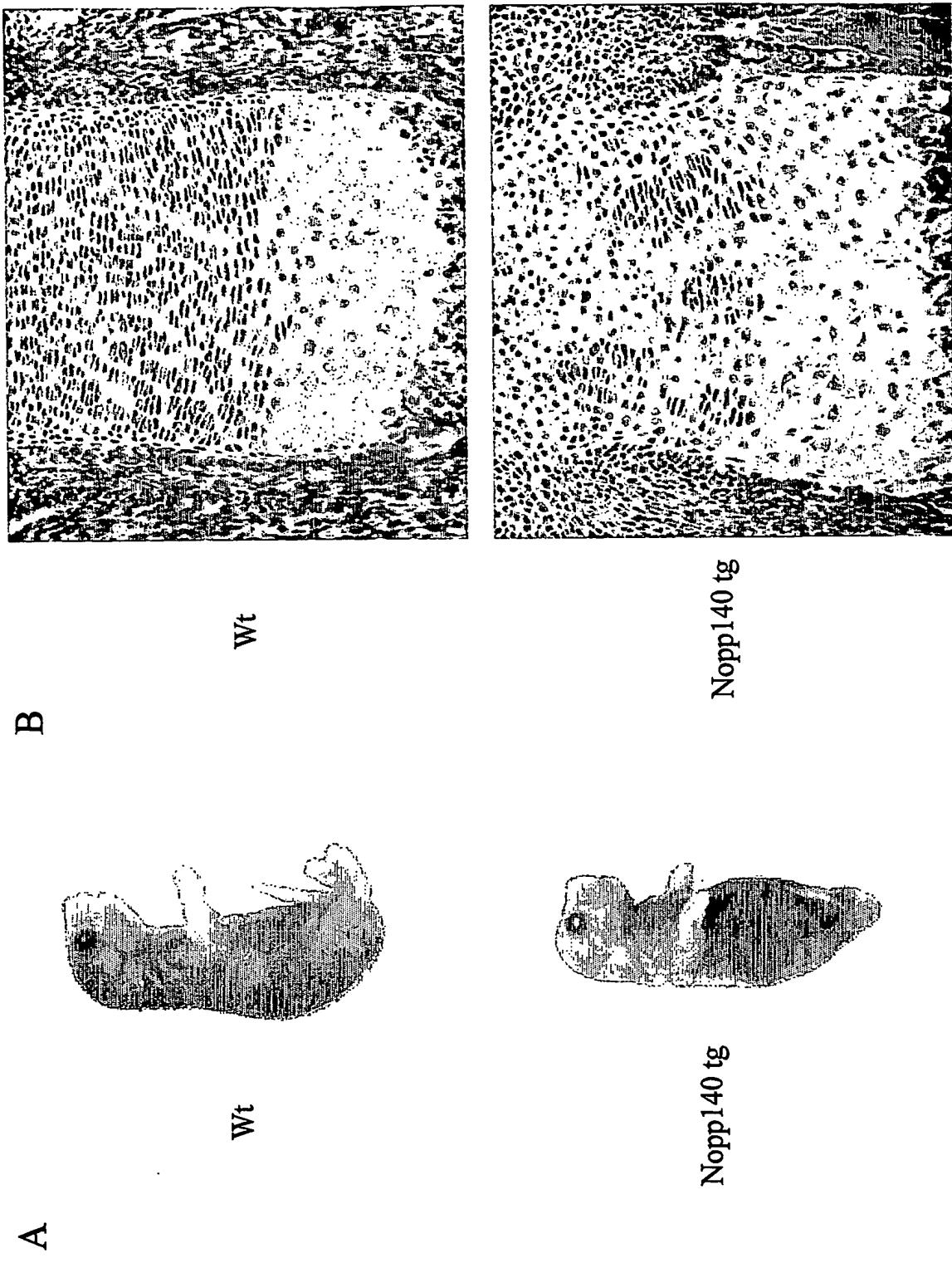


図18
Tem8 Tgマウスの表現型
(E18.5)

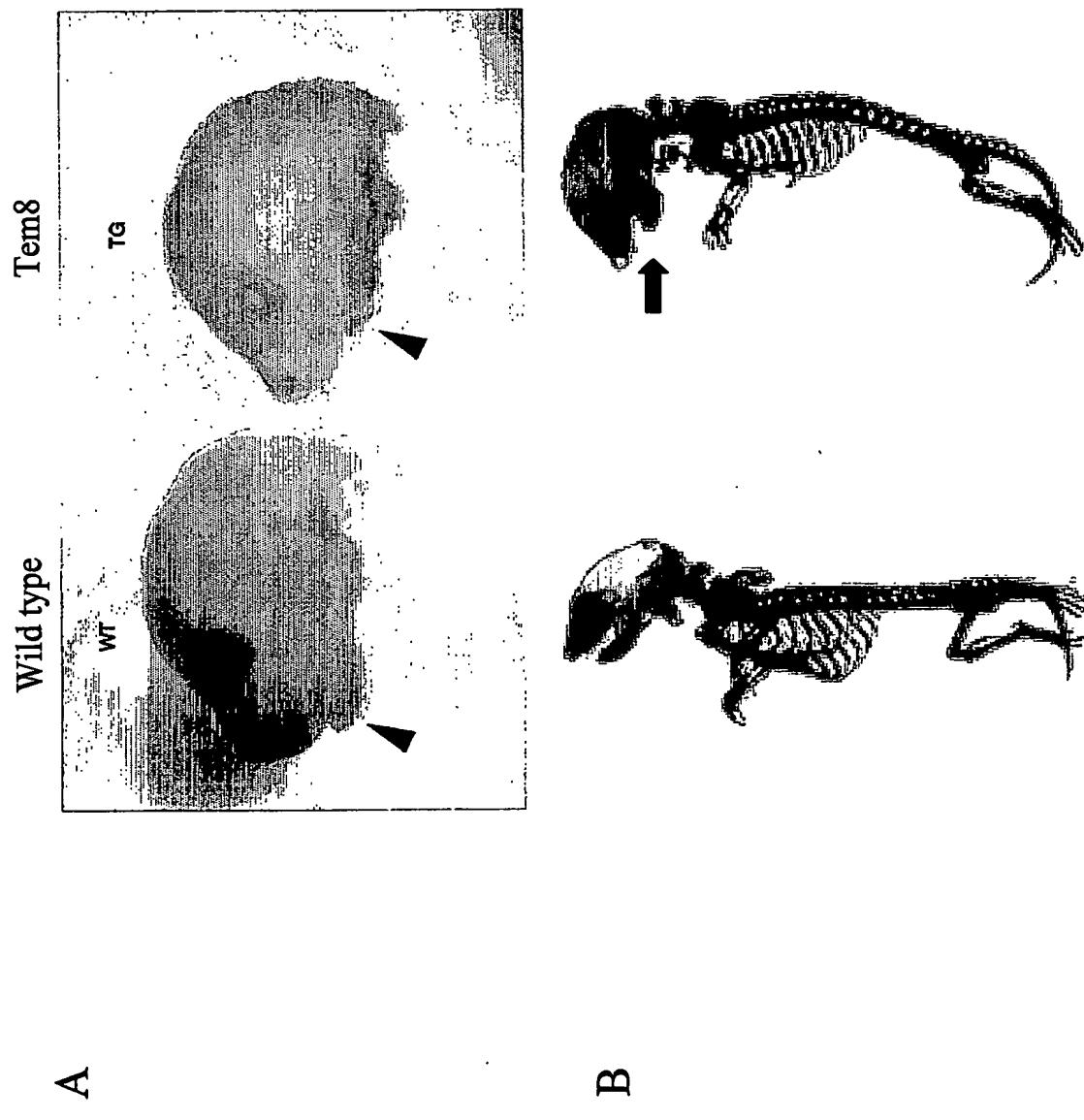


図19
HCK Tgマウスの表現型
(E14.5)

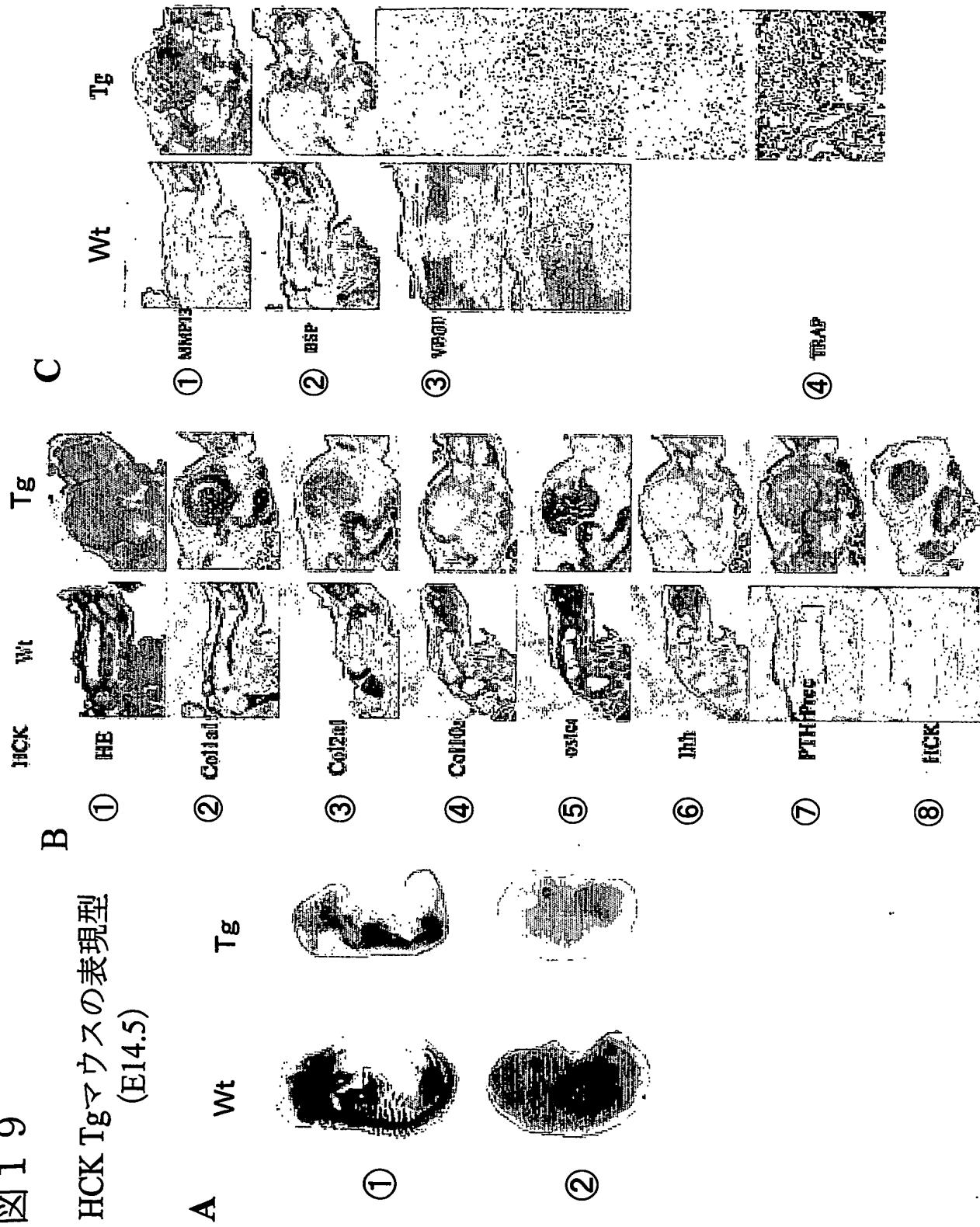
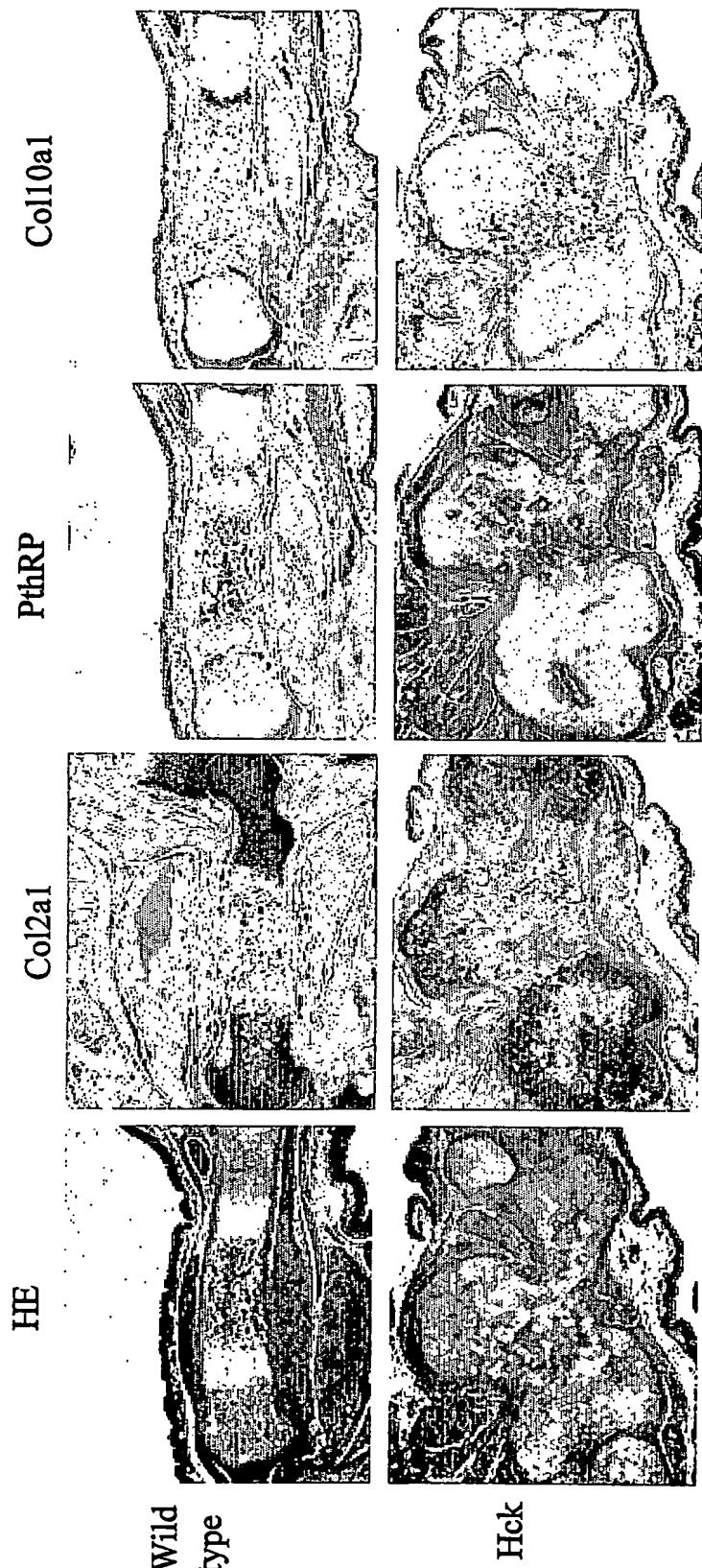


図 20
HCK Tgマウスの表現型
(E16.5)



HCK Tgマウスの表現型
(E18.5)

図 21

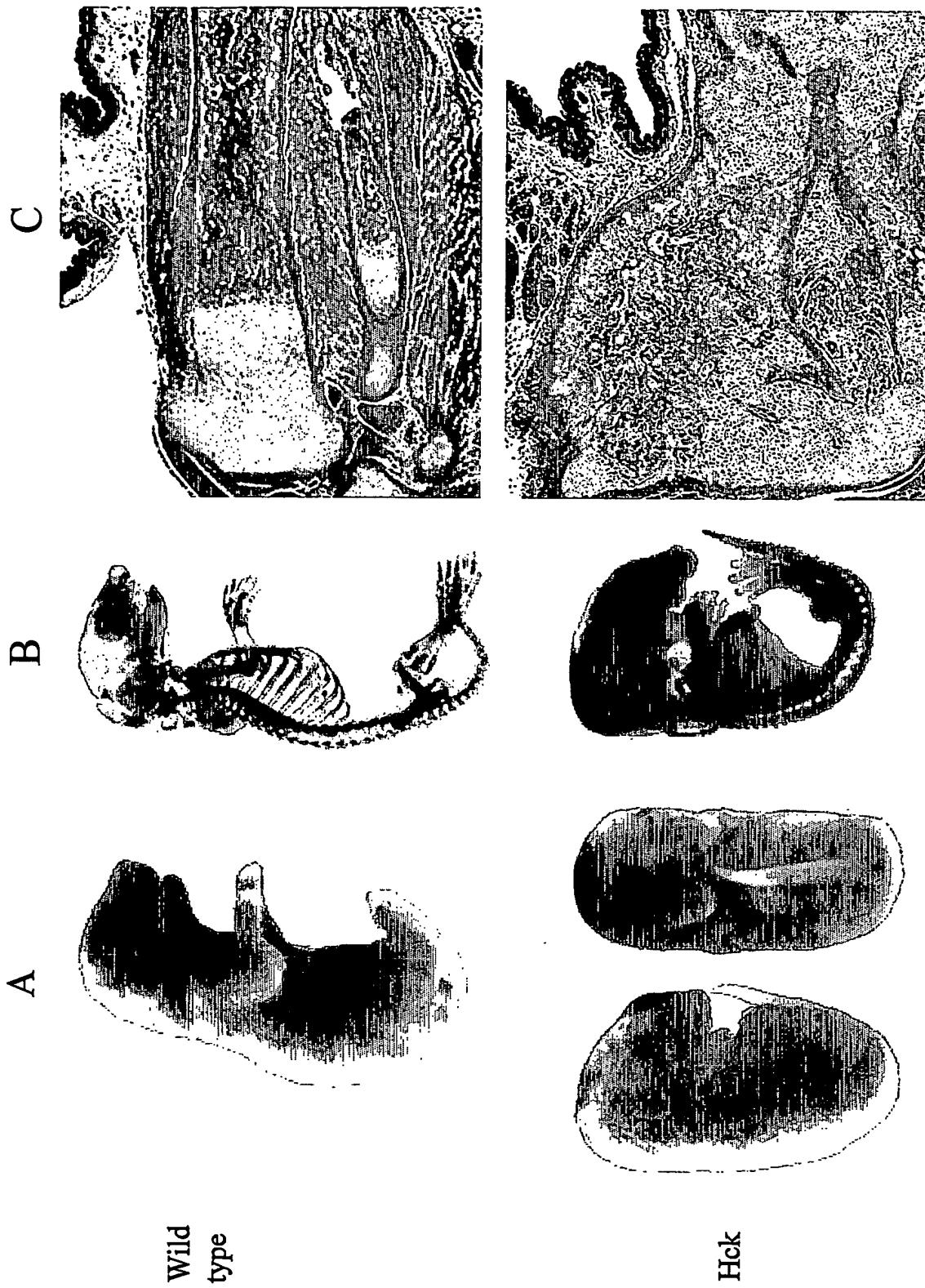


図 22
HCK Tgマウスの表現型
(E18.5)

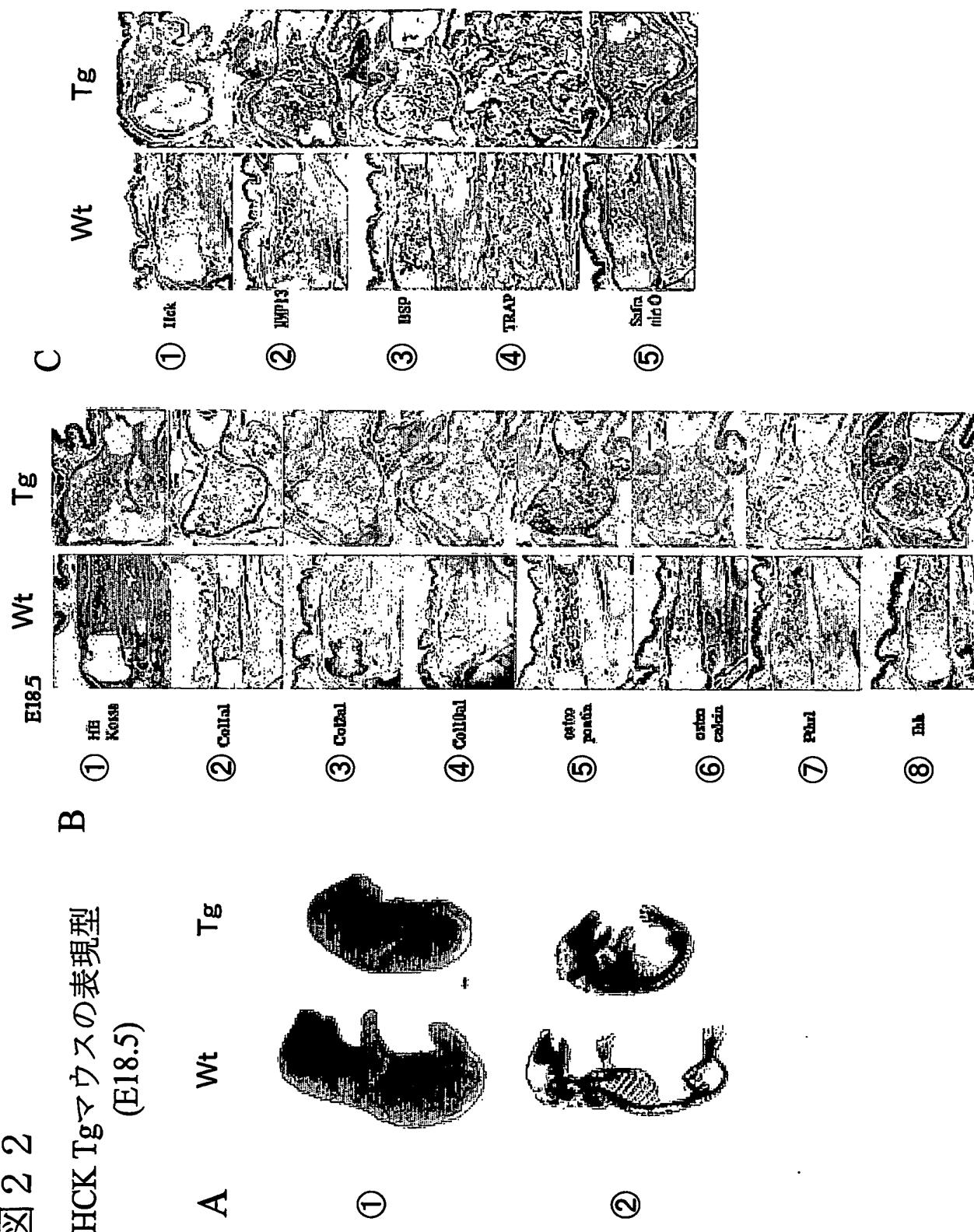


図 2 3
GALNT3 Tgマウスの表現型
(E18.5)

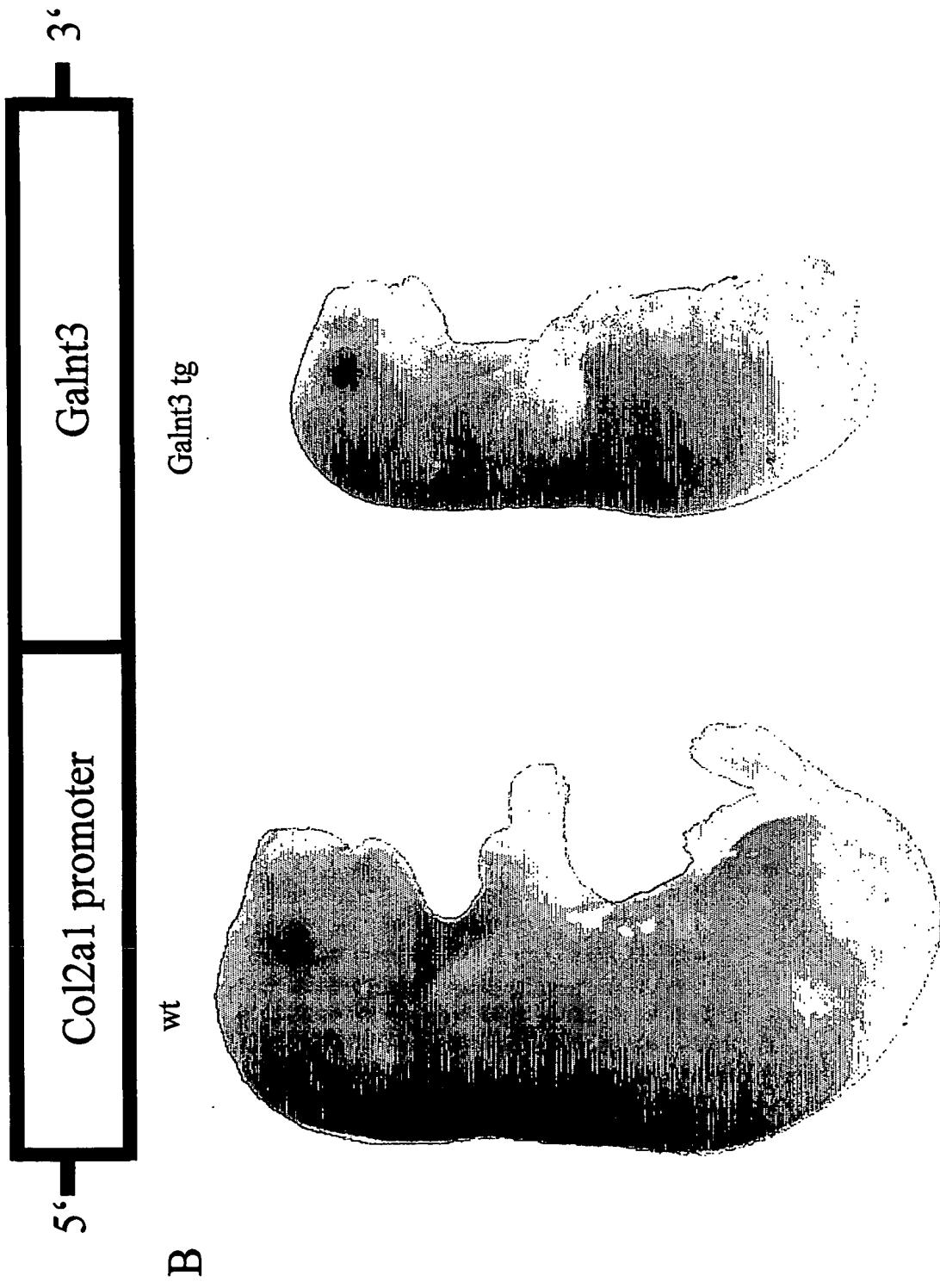


図 24 GALNT3 Tgマウスの表現型
(E18.5)

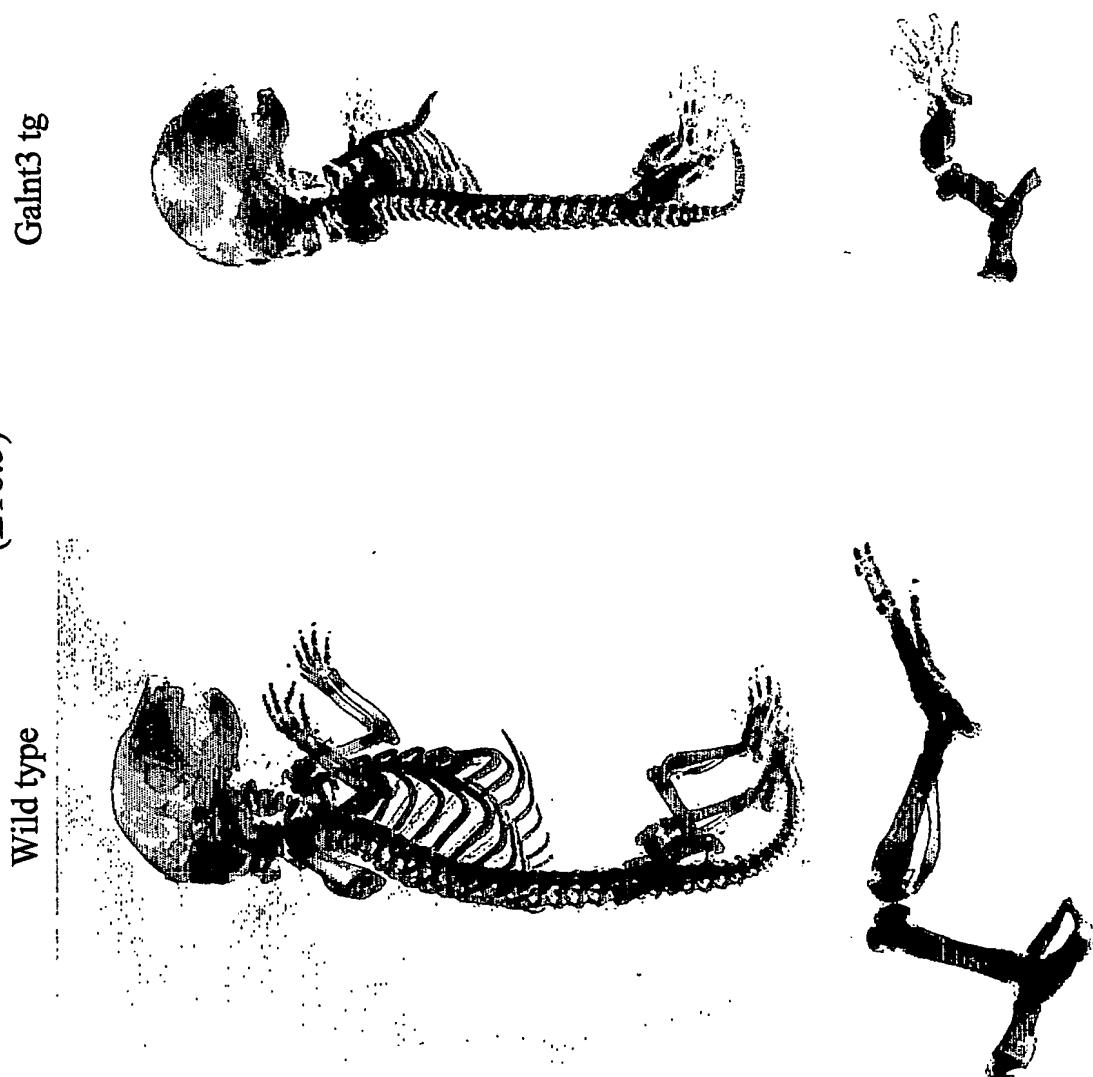
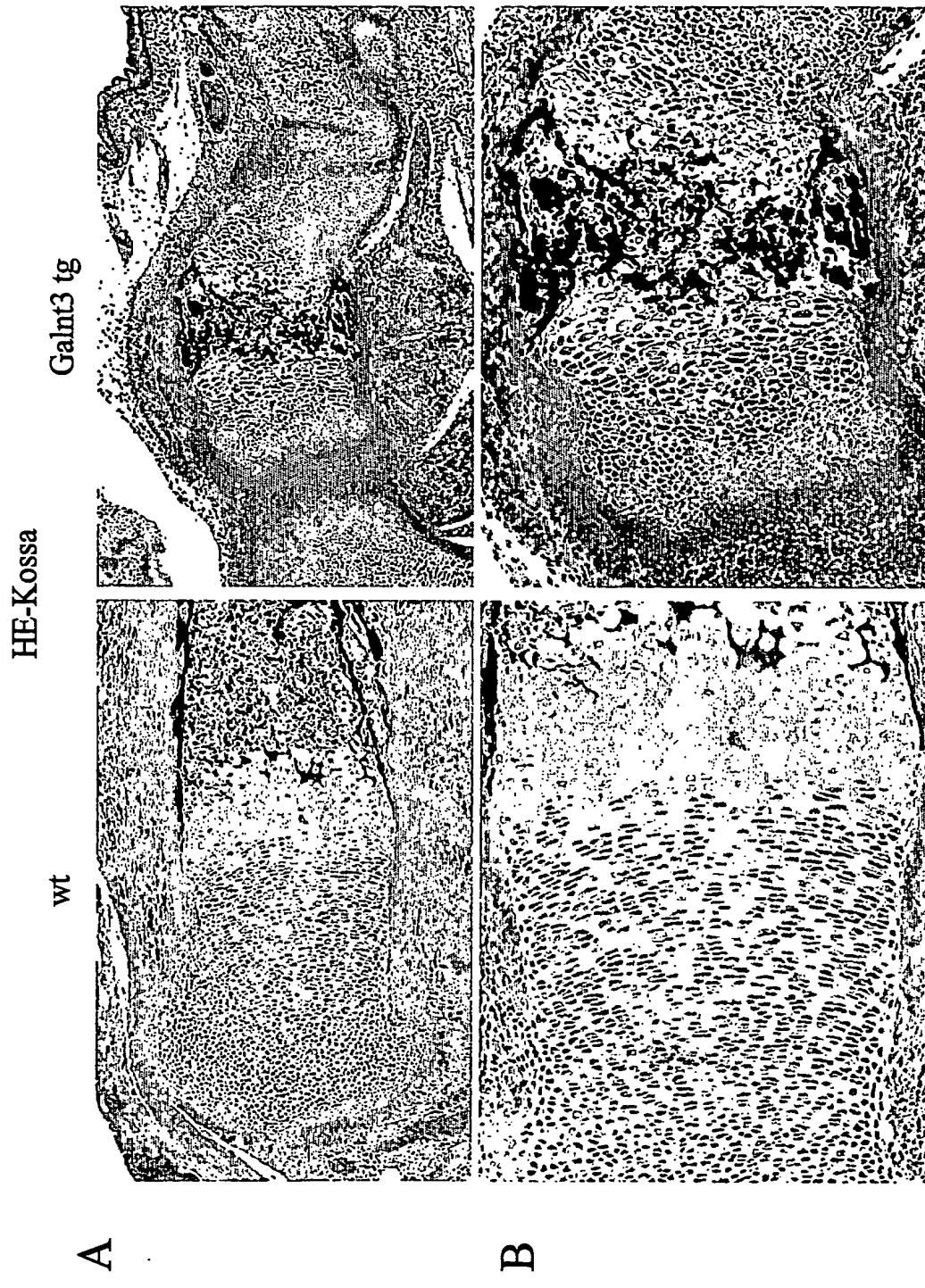


図25

GALNT3 Tgマウスの表現型
(E16.5)



GALNT3 Tgマウスの表現型
(E16.5)

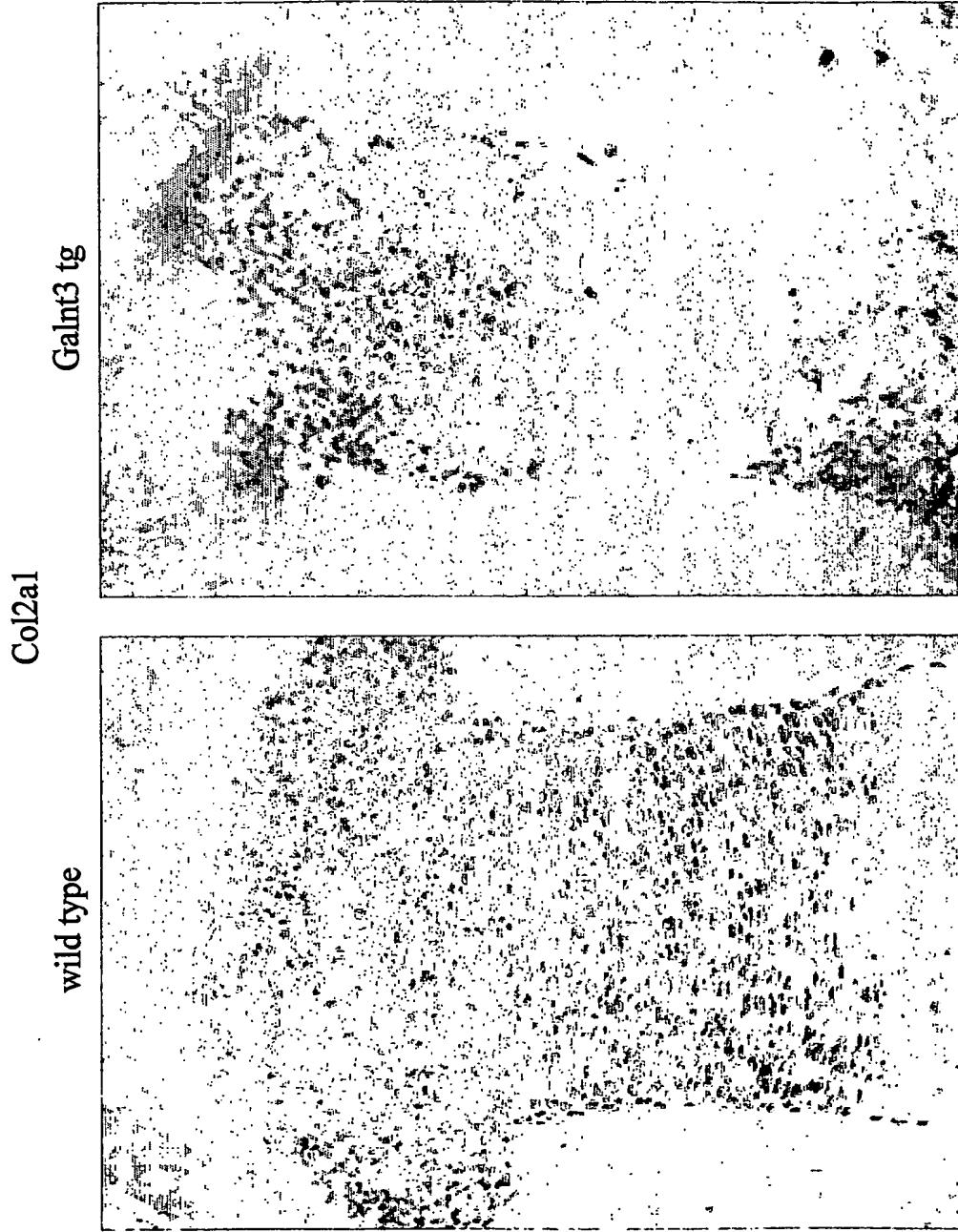


図 27

GALNT3 Tgマウスの表現型
(E16.5)

Col10al

wild type

Galnt3 tg

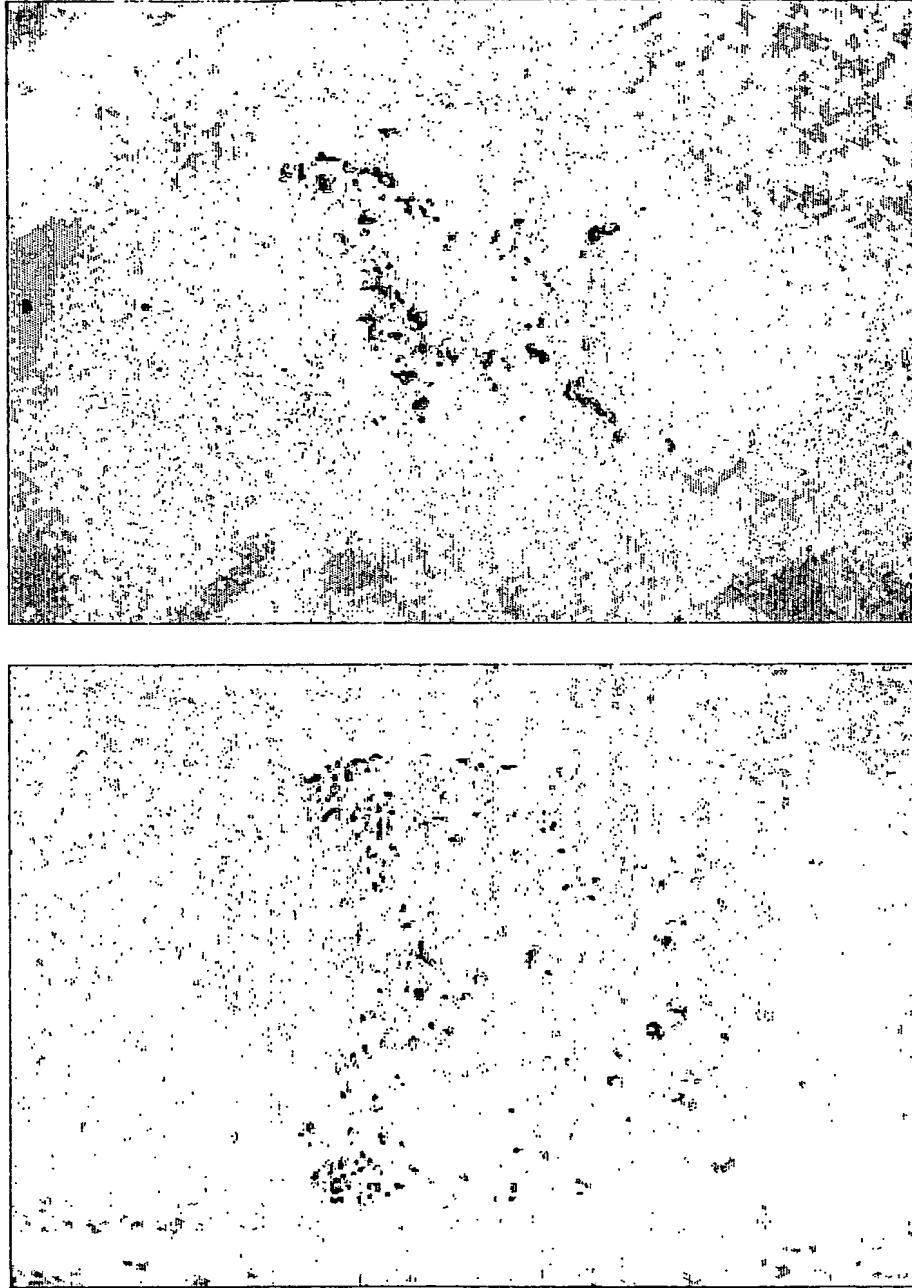


図 2 8

GALNT3 Tgマウスの表現型
(E16.5)

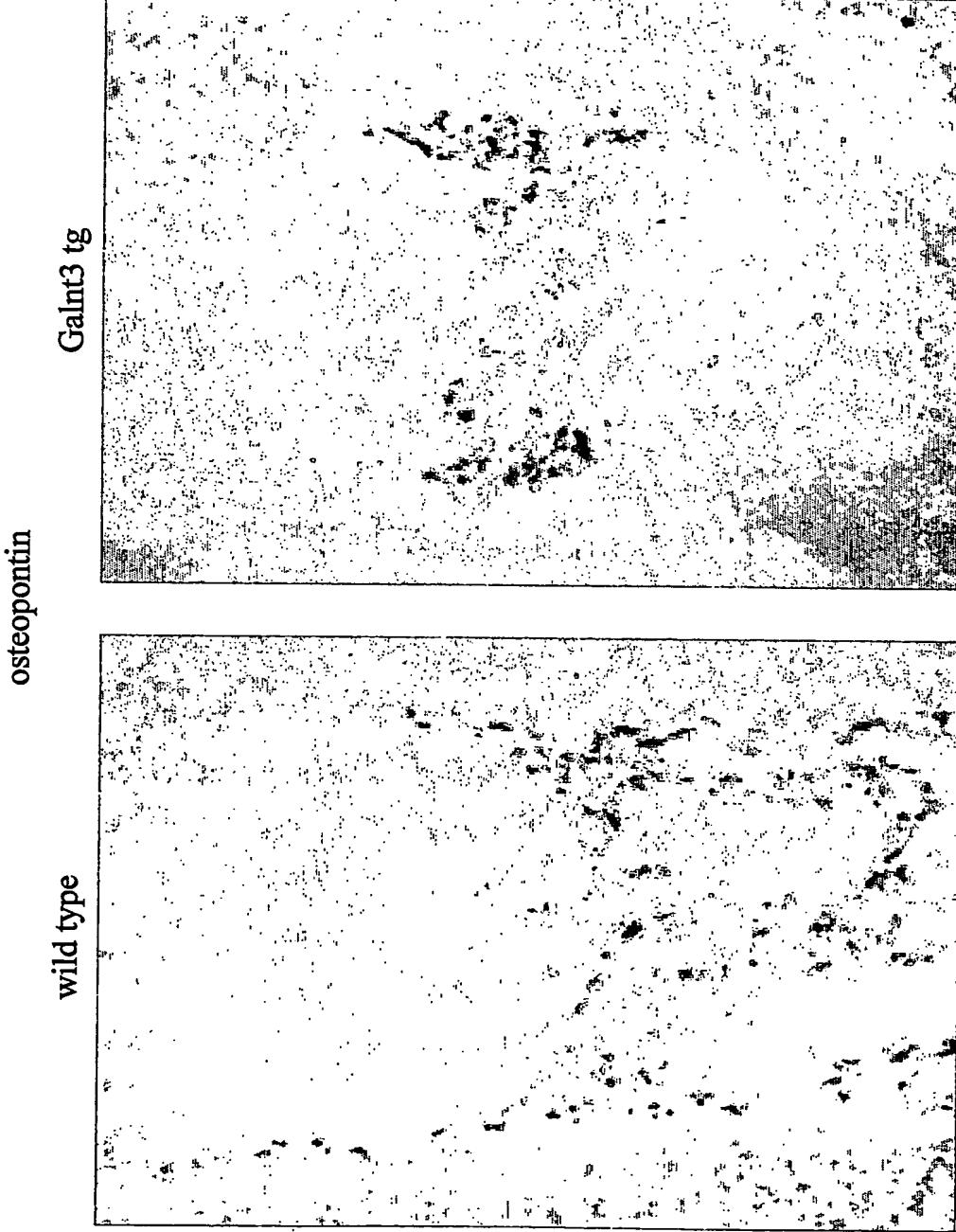


図 29
GALNT3 Tgマウスの表現型
(18.5)

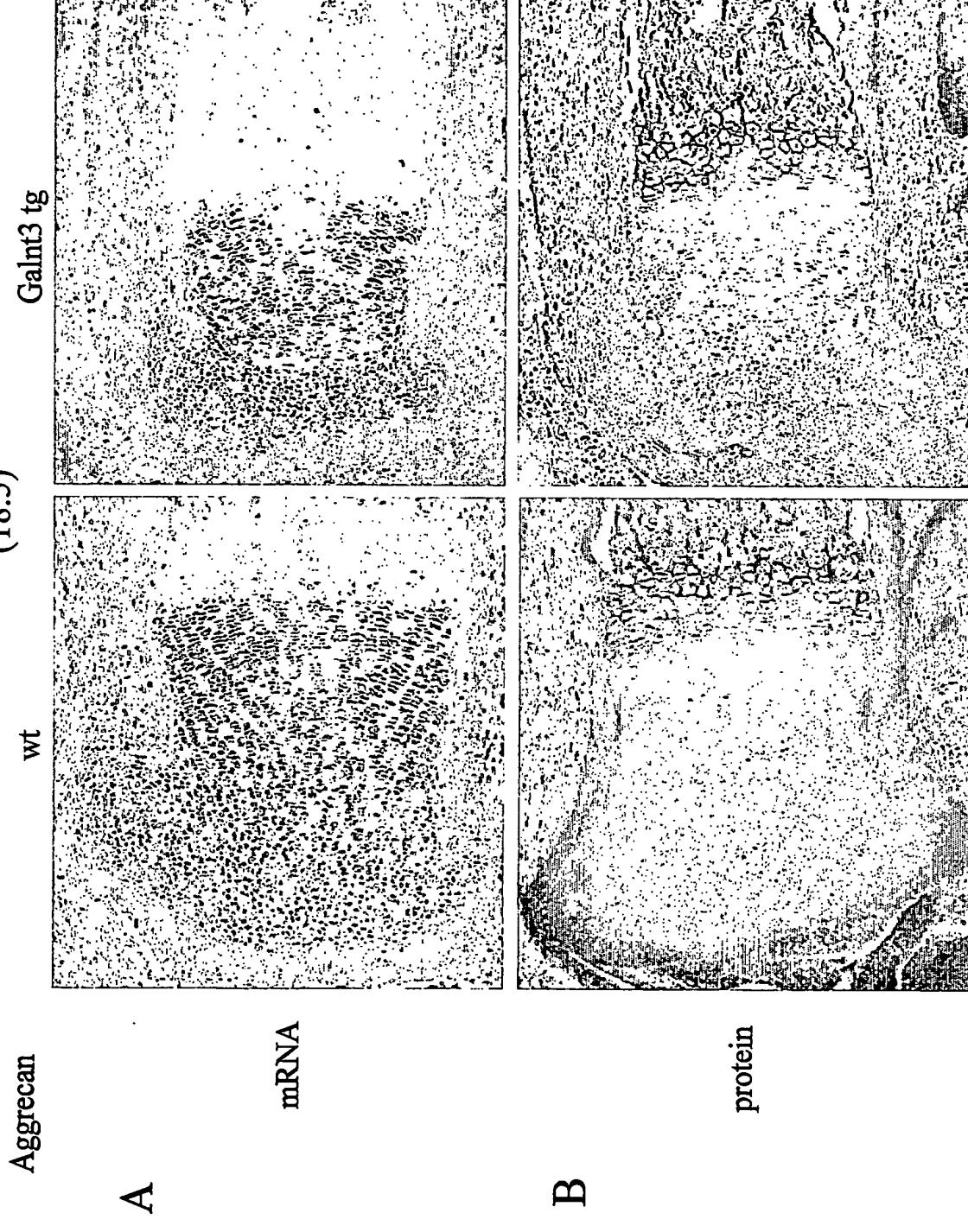
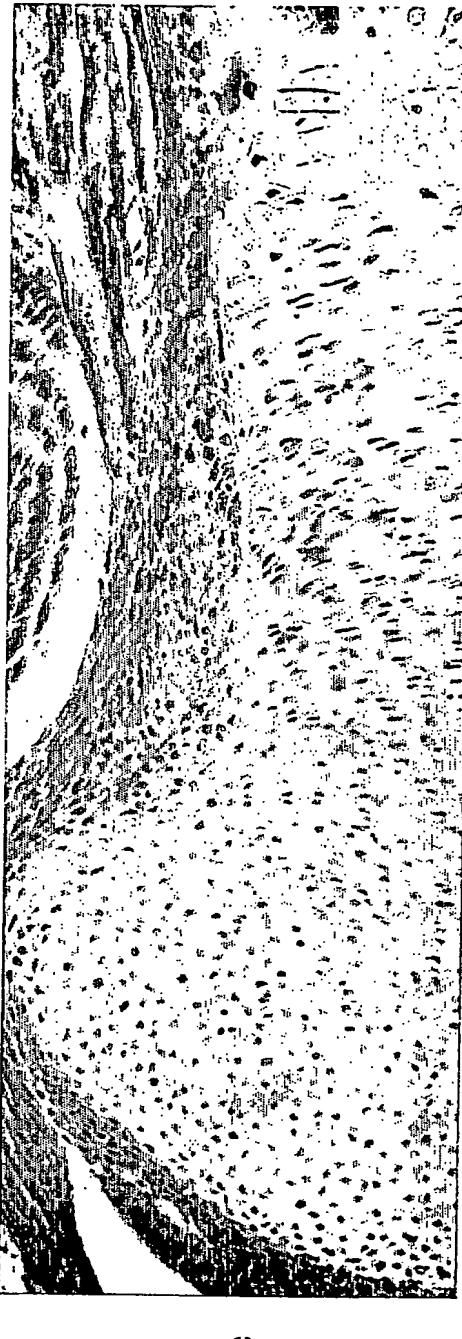


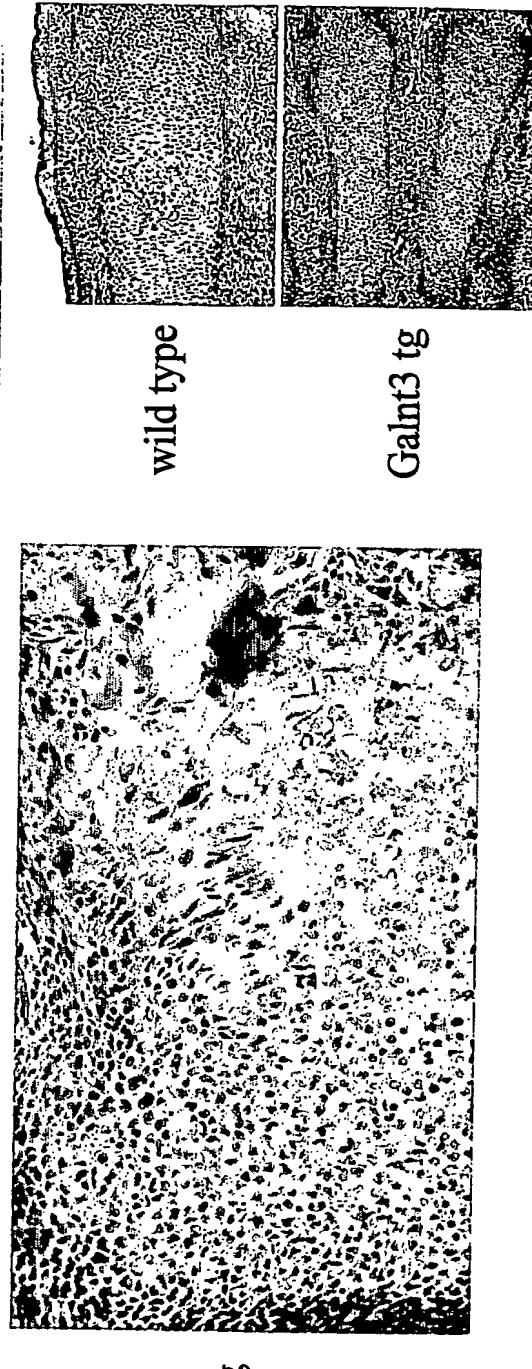
図 3 0

GALNT3 Tgマウスの表現型
(E16.5)

Safranin O



wild type



Galnt3 tg

図31
GALNT3 Tgマウスの表現型
(E18.5)

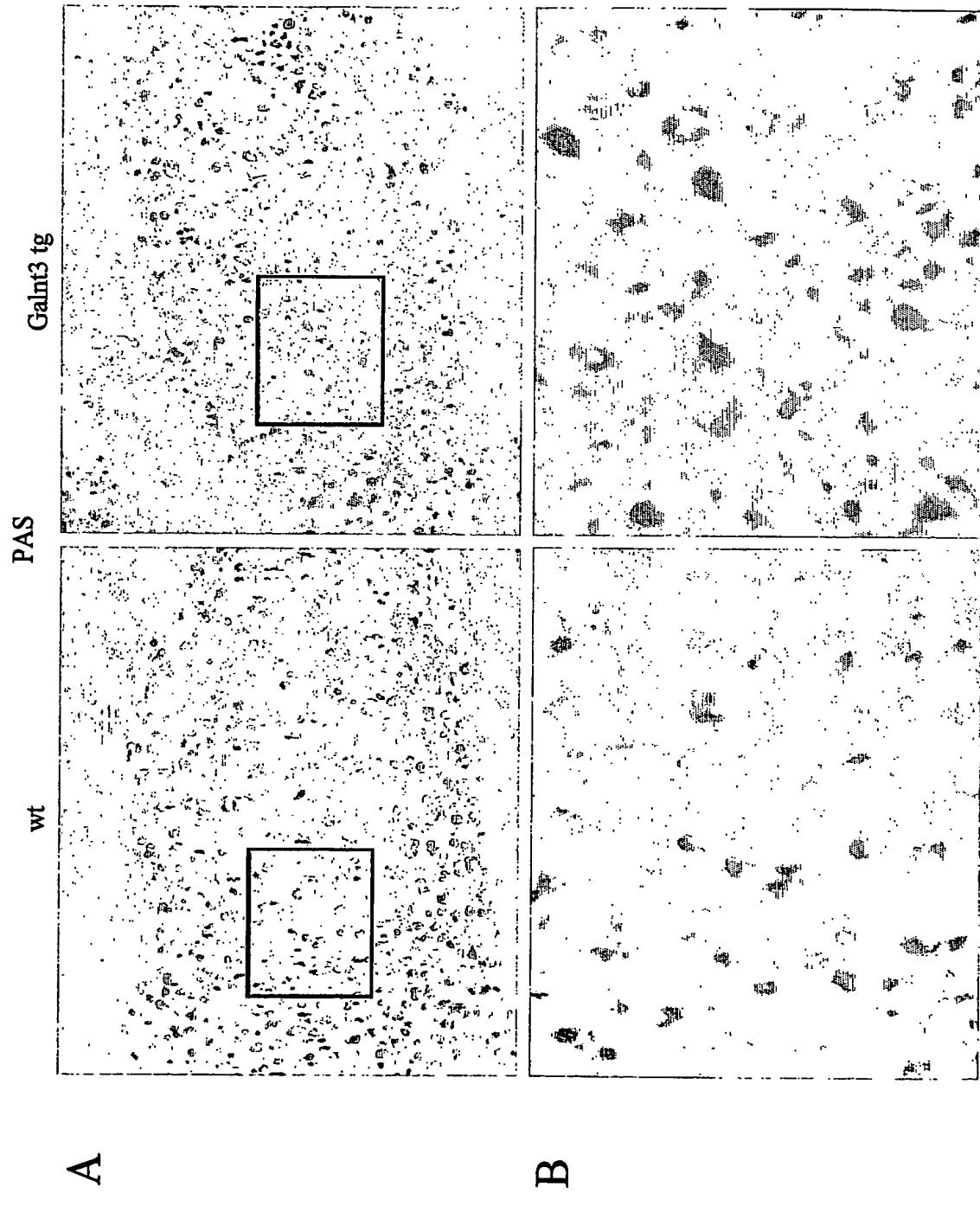


図 3 2

GALNT3 Tgマウスの表現型
(18.5)

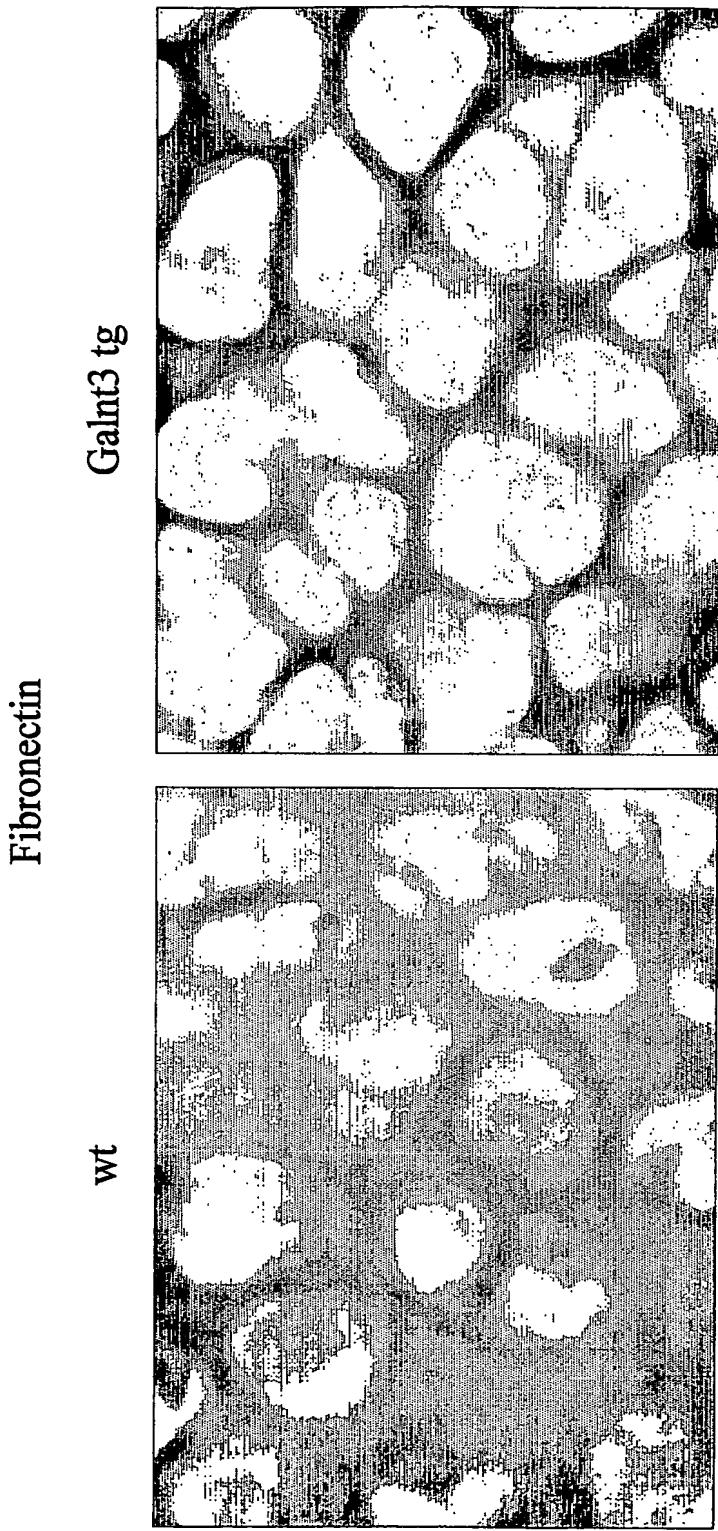


図33 GALNT3 Tgマウスの表現型
(E18.5)

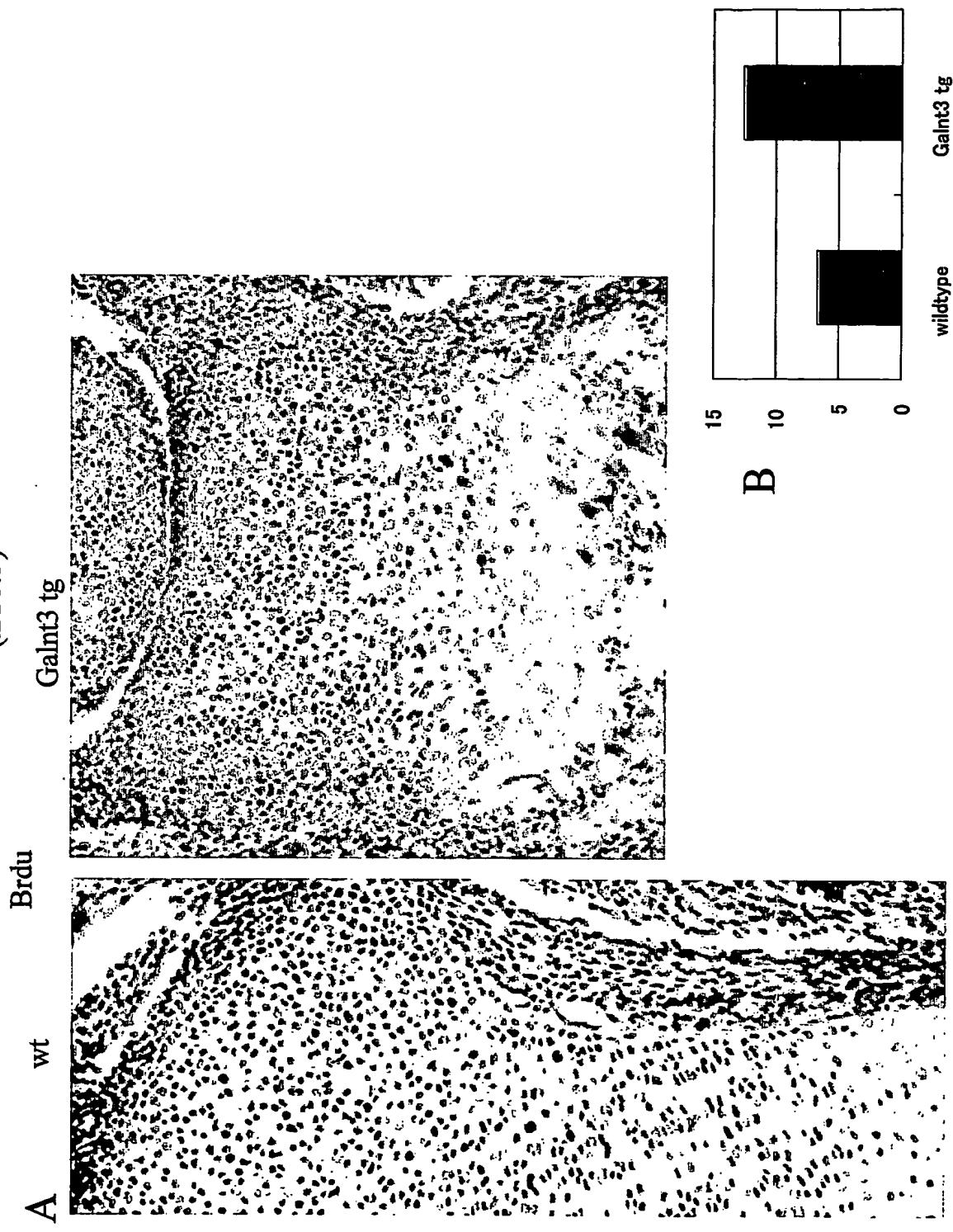
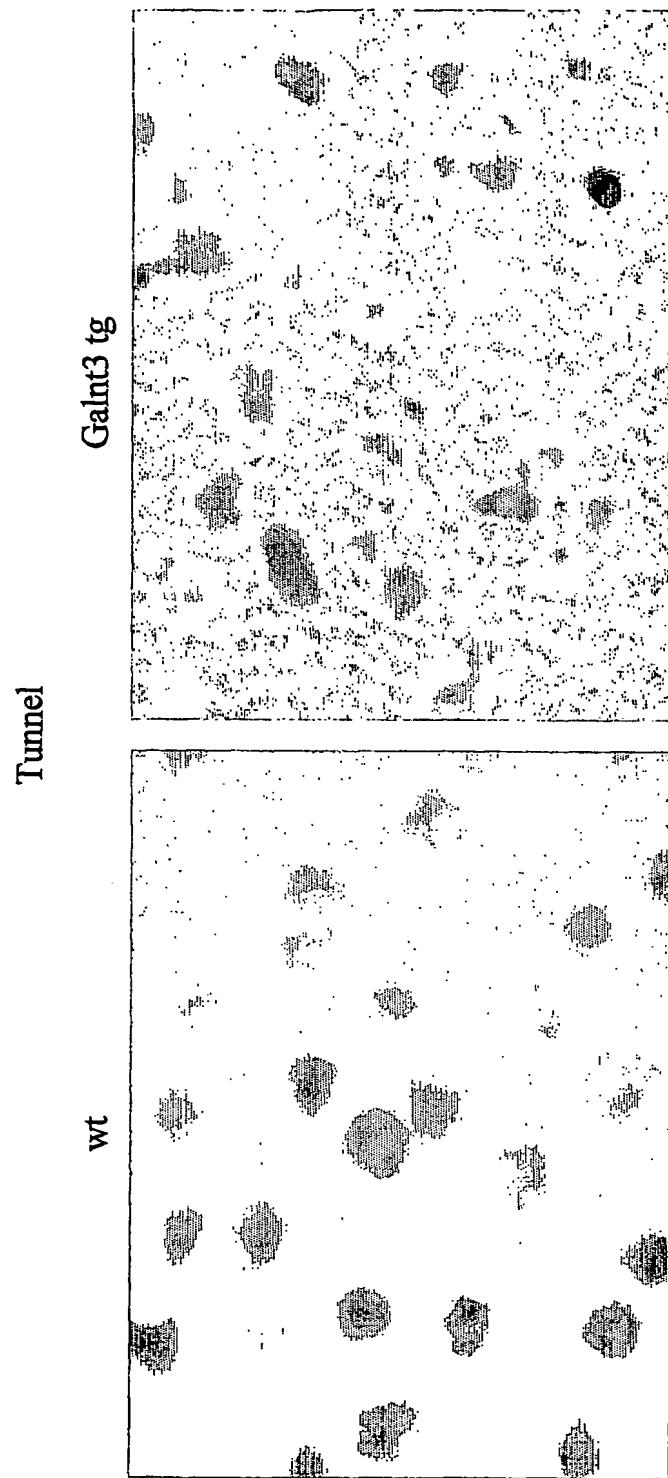


図 3 4

GALNT3 Tgマウスの表現型
(E18.5)



SEQUENCE LISTING

<110> Teijin Pharma Limited
Komori, Toshihisa

<120> Genes related to Bone and/or Joint Diseases

<130> PH-2274-PCT

<150> JP 2003-359172

<151> 2003-10-20

<160> 114

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 5220

<212> DNA

<213> Mouse

<220>

<221> CDS

<222> (274)..(1962)

<223>

<400> 1

cggaactgct tcgactgcaa agcttcaagc gcagcctggg agcggcctgg tggccctatc 60

ccggcagctc cacacagcag aacgcctgg gtccctgaaa ctcgaaaccc gggctcagaa 120

ccagcggaaa ccaaagcgaa atccttgaac ttctctgaac aattgcttcc gggcgttgc 180

tgagagccgg gggacctgac cggagcccag gccgcgtatg gcgcgcctt gatgtcacac 240

ggacgccagc gaggccagcg ctccggctgc agc atg gac cgc gcg ggg cgc ctg 294
Met Asp Arg Ala Gly Arg Leu

1 5

ggt gcg ggc ctg cgg gga ctc tgc gtg gct gca ctc gtg ctc gtg tgc 342
Gly Ala Gly Leu Arg Gly Leu Cys Val Ala Ala Leu Val Leu Val Cys

10 15 20

gcc gga cac ggg ggc cgc cgc gag gat ggg gga cca gct tgc tac gga 390
Ala Gly His Gly Gly Arg Arg Glu Asp Gly Gly Pro Ala Cys Tyr Gly

25	30	35	
gga ttc gac ctc tac ttc atc ctg gac aag tca gga agt gtg ctg cac Gly Phe Asp Leu Tyr Phe Ile Leu Asp Lys Ser Gly Ser Val Leu His			438
40	45	50	55
cac tgg aat gaa atc tac tac ttc gtg gag cag ttg gct cat aga ttc His Trp Asn Glu Ile Tyr Tyr Phe Val Glu Gln Leu Ala His Arg Phe			486
60	65	70	
atc agc cca cag cta agg atg tcc ttc att gtc ttc tct act cga ggg Ile Ser Pro Gln Leu Arg Met Ser Phe Ile Val Phe Ser Thr Arg Gly			534
75	80	85	
aca act tta atg aaa cta act gag gac agg gaa cag atc cga caa ggc Thr Thr Leu Met Lys Leu Thr Glu Asp Arg Glu Gln Ile Arg Gln Gly			582
90	95	100	
cta gaa gag ctc cag aaa gtt ctg cca gga gga gac act tac atg cac Leu Glu Glu Leu Gln Lys Val Leu Pro Gly Gly Asp Thr Tyr Met His			630
105	110	115	
gaa gga ttc gag agg gcc agt gag cag att tac tat gag aac agt caa Glu Gly Phe Glu Arg Ala Ser Glu Gln Ile Tyr Tyr Glu Asn Ser Gln			678
120	125	130	135
gga tac agg acg gcg agc gtc atc atc gcg ttg acg gat ggg gag ctg Gly Tyr Arg Thr Ala Ser Val Ile Ile Ala Leu Thr Asp Gly Glu Leu			726
140	145	150	
cac gag gac ctc ttc tac tca gag agg gag gct aac cga tcc cga His Glu Asp Leu Phe Phe Tyr Ser Glu Arg Glu Ala Asn Arg Ser Arg			774
155	160	165	
gac ctt ggt gcg att gtt tac tgc gtt ggc gtg aag gat ttc aat gaa Asp Leu Gly Ala Ile Val Tyr Cys Val Gly Val Lys Asp Phe Asn Glu			822
170	175	180	
act cag ttg gct cgg att gca gac agt aag gac cac gtg ttt cct gtg Thr Gln Leu Ala Arg Ile Ala Asp Ser Lys Asp His Val Phe Pro Val			870
185	190	195	
aac gac ggc ttc cag gct ctccaa ggc att atc cac tca att tta aag Asn Asp Gly Phe Gln Ala Leu Gln Gly Ile Ile His Ser Ile Leu Lys			918
200	205	210	215

aaa tcc tgc atc gaa att ctg gcg gct gaa cca tcc acc atc tgc gcg Lys Ser Cys Ile Glu Ile Leu Ala Ala Glu Pro Ser Thr Ile Cys Ala	220	225	230	966
gga gag tcc ttt caa gtg gtc gta aga gga aat ggc ttc cga cat gcc Gly Glu Ser Phe Gln Val Val Val Arg Gly Asn Gly Phe Arg His Ala	235	240	245	1014
cgc aat gtg gac agg gtc ctc tgc agc ttc aaa atc aat gac tca gtc Arg Asn Val Asp Arg Val Leu Cys Ser Phe Lys Ile Asn Asp Ser Val	250	255	260	1062
acg ctc aat gag aag ccc ttt gct gtg gaa gac act tat ttg ctg tgc Thr Leu Asn Glu Lys Pro Phe Ala Val Glu Asp Thr Tyr Leu Leu Cys	265	270	275	1110
cca gca cca atc ttg aaa gaa gtt ggc atg aaa gct gca ctg cag gtc Pro Ala Pro Ile Leu Lys Glu Val Gly Met Lys Ala Ala Leu Gln Val	280	285	290	295
agc atg aac gac ggc ctg tcc ttc atc tcc agt tct gtc atc atc acc Ser Met Asn Asp Gly Leu Ser Phe Ile Ser Ser Ser Val Ile Ile Thr	300	305	310	1206
acc aca cac tgt tca gac ggc tcc atc ctg gcg att gct ctg ctg gtc Thr Thr His Cys Ser Asp Gly Ser Ile Leu Ala Ile Ala Leu Leu Val	315	320	325	1254
ctc ttc ctg ctg gcc ctg gcg ctg ctc tgg tgg ttc tgg ccc ctc Leu Phe Leu Leu Leu Ala Leu Ala Leu Leu Trp Trp Phe Trp Pro Leu	330	335	340	1302
tgc tgc aca gtg atc atc aag gag gtc cct cca ccc cct gtt gag gag Cys Cys Thr Val Ile Ile Lys Glu Val Pro Pro Pro Val Glu Glu	345	350	355	1350
agt gag gaa gaa gac gat gat ggt ttg cca aag aag aaa tgg ccc aca Ser Glu Glu Glu Asp Asp Gly Leu Pro Lys Lys Trp Pro Thr	360	365	370	375
gta gat gcc tct tat tat ggt gga cgc ggt gtg gga ggc att aaa aga Val Asp Ala Ser Tyr Tyr Gly Gly Arg Gly Val Gly Gly Ile Lys Arg	380	385	390	1446

atg gag gtc cgc tgg gga gaa aag ggc tcc aca gaa gaa ggg gcg aag Met Glu Val Arg Trp Gly Glu Lys Gly Ser Thr Glu Glu Gly Ala Lys	395	400	405	1494
tta gaa aag gca aag aat gca cga gtc aag atg cca gag caa gaa tat Leu Glu Lys Ala Lys Asn Ala Arg Val Lys Met Pro Glu Gln Glu Tyr	410	415	420	1542
gag ttc cca gaa ccc cga aac ctc aac aac aac atg cgc cgg cct tcc Glu Phe Pro Glu Pro Arg Asn Leu Asn Asn Asn Met Arg Arg Pro Ser	425	430	435	1590
tcg cct cgg aag tgg tac tcg ccc atc aag gga aaa ctc gat gcc ttg Ser Pro Arg Lys Trp Tyr Ser Pro Ile Lys Gly Lys Leu Asp Ala Leu	440	445	450	455
tgg gtt ctg ctg aga aaa gga tat gac cga gtg tct gtg atg agg cca Trp Val Leu Leu Arg Lys Gly Tyr Asp Arg Val Ser Val Met Arg Pro	460	465	470	1686
cag cca gga gac acg gga cgc tgt atc aac ttc acc aga gtg aag aac Gln Pro Gly Asp Thr Gly Arg Cys Ile Asn Phe Thr Arg Val Lys Asn	475	480	485	1734
agt cag cca gcc aag tat ccc ctg aac aac acc tac cac ccc agc tcc Ser Gln Pro Ala Lys Tyr Pro Leu Asn Asn Thr Tyr His Pro Ser Ser	490	495	500	1782
cca cct ccc gct cct atc tac aca ccc cca ccc cct gct ccc cac tgc Pro Pro Pro Ala Pro Ile Tyr Thr Pro Pro Pro Pro Ala Pro His Cys	505	510	515	1830
cct ccc cca gcc ccc agt gcc ccc act cct ccc att cct tcc cca cca Pro Pro Pro Ala Pro Ser Ala Pro Thr Pro Pro Pro Ile Pro Ser Pro Pro	520	525	530	535
tcc act ctc ccc cct cct cag gcc cca ccc cct aac agg gca cct Ser Thr Leu Pro Pro Pro Pro Gln Ala Pro Pro Pro Asn Arg Ala Pro	540	545	550	1926
ccc ccc tcc cga cct cct cca agg cct tct gtc tag aacccaaagt Pro Pro Ser Arg Pro Pro Pro Arg Pro Ser Val	555	560		1972
ccgagctctg ggctgcctga gcaactccag caggaggctt ctctgctgaa agaaagatct				2032

gcccagccta tgtggtgagt ggcggctgat gttgcacga tttaaaagca agtcgtgatg 2092
ggcagaacaa aatgggcatt ttgaactgcc tgaagacaga caatgagaca ataacagtca 2152
cattatagcc tgtgaccct cacctctaga ggaaggttcc cgagatggcc acattgccac 2212
agtgcgtctca gccagattat gtcccatgaa gaccaggaag aaagtgactt ccaagaatgg 2272
aatgcagcat tggataagaa acacctggct gagattctga cctcaactgat ttgactctt 2332
attcttggac tgggagccag gccatctcca cccctggta caccaggcaa ctctgaaaat 2392
gtgcagtgtc cctagtatgc atcgaatagg tatccaactg ggatctgcag gttgccttat 2452
aaagagcata tgctctattc tcttccga acttcctggt ttcccagtga tgagggaaagg 2512
ggaaaggtgt tgccatgctt agaagttaga ggacgtcagt gctcagcaact gatggagaag 2572
cgttgatggg agtgtccagc tcttacatct agaaatggct ggcttcagca ggcacagttc 2632
ctaaaccaac aagccttgc attgtcaaag gcaacctact aatgattcac cttaaacatc 2692
aaggttgact gtggcatagg tcagagctga tcacacagaa cttccccat gaaatcgcaa 2752
ggttcctcat ctcaaatac ccaggacccc agagattct aaatccagct aagagacagt 2812
agtccctgact tggcaagaaa accattccca gttttttac tctgaaacag gccgttgtat 2872
gtatggtata tcttccttg gccttcaac ctgctcacaa gtattaccag ttatgaagca 2932
aggagaaata catccagtgt gtaatagaaa agctctgccc acaatccccat tgtcactcct 2992
ctacattatt ctgaagctgc ttggtcagt agccctttaa cctcatgttag actctggaca 3052
ctgtcacccca atcatgaaaa cagaggtcat tgtcaaaggc agtgtatagc ctgtacaaaa 3112
atgatgcttc ctccctcagt ttccacaggc cccaaaattc ctgtcttagg ctcctaaacc 3172
tctaaacttt ttccctggAAC aaaagatata aaacgggcat aagttttat gttttgggct 3232
gtgatctcca aagatccttc aagaactcaa gttagcctca ttcttccagc ttgttttagaa 3292
cagaggcatc caggtgtcat gcactccata gacaccaatc cttgttccccat aggccagacat 3352

tattaatcaa tctcagcaact agttctcaat ttaatccaat tatatttttc cacagtacct 3412
cacatctctt atgacacctgtt ggtcatcagt tagaatttag agagataaac actgtttgtt 3472
atccctacct tagaaagaaaa agcagaggag aatggggaa ccaccagcat aaaagttatt 3532
atctggggaa aatcgacactg aaagaacgcc caagtccaag acctatggtg ctgacaccaa 3592
agtaacactt tcccaagtgt accccagacc ccactttctt ccctgtggcc accactccct 3652
gctttcagg agttgtgaaa aagatctcct tcacccttac tgtgccccca tattagaaca 3712
aggcttgttt agttagtcc ttgttaaaca ggtgccagaa tgtctcagcc acctgagatg 3772
acattgctgg gcccccagaaaa accattccaa ggagaatggg ctcccccaggc tcagagcatg 3832
caactatgag cccatggcaa ctgttttgc tgctggcagt acaaaaacggg ccacccacaa 3892
ttacagctgc aggatttgtg cagccataag aaagtatgaa ccaagatgct ggtgttgctg 3952
ttcaacaagc atgggcttcg gggaaaggcag cagactccga gagcaggcct tgtgcagtgt 4012
cccaaggggc tgtggtaag tgtctgagga aaaatgaatg ctgatacatg gtgattctga 4072
gaagaatttg caaggtttga ccttagaatt tatggaatgt ctcccttgtt cattcagaat 4132
tatggctaga agtttctaga aaccgtcaag gttaataacct ttcagagtag gtgattacag 4192
gcaggaagag ct当地tgcgtg gtttacaaag cccatcagtt ctgtgtcatt ccctgtaaac 4252
aacaggagat ggtgggtgtg attagcaaac tgcatgtgtt atttggta ctccttgtt 4312
ttgtccttac ggaggatttt ttttatataa gccaatttt gttgtatata ttcatattcc 4372
acgtgacaga tggaagcacg tcctatcagt gtgaataaaa agaacagttg tagtaaatta 4432
ttaaagccag tgatttcatg gcaggttacc ctaccaagct gtgctgttg atctcccatg 4492
accataactgc ttttacaatg tacaaatagt tccttaggtga cgagaccctc cttaacataa 4552
tgccgatgac agccttgctg ggaactgcgg tccttctgct gtgacagcca gctcgaaaac 4612
aggtcctgcc tggagcttgc cacacacttt agggagacat aagagctgtc ttccccagc 4672
gtcagggaca aagctaccat aaagaagtgg aaaagtcttgc gctctccagc ctggacaga 4732

ggtctctctg gaaccccaag gaagagcaga aatgatcctt gcctgccact gcacacaatg	4792
tgatggtgga aaatccatca aggaataatt gtgagataat gaccgacagt tcaggcgcaa	4852
agggaattca tgctgtgtaa agtgggtgga attcgttgc aagctatgca aagcctgatc	4912
ttactcacca ggaggatgga aagggtttt ttagttatct gagctcagct gagttatcac	4972
gcttggagaa ccgatttaaa ggaatttagaa tatgatttct gaatacacat aacattaaac	5032
tcttccttt ttctatggta attagttat ggacgttcag cgtctctgag ttattgttat	5092
aaaagacttg tcatcaccgc actgtgctgt aggagactgg gctgaacctg tacaatggta	5152
taccctggaa gttgctttt taaaaaaaaaa taataataaa cacctaaaat caaaaaaaaaa	5212
aaaaaaaaa	5220

<210> 2
 <211> 562
 <212> PRT
 <213> Mouse

 <400> 2

Met Asp Arg Ala Gly Arg Leu Gly Ala Gly Leu Arg Gly Leu Cys Val			
1	5	10	15

Ala Ala Leu Val Leu Val Cys Ala Gly His Gly Gly Arg Arg Glu Asp		
20	25	30

Gly Gly Pro Ala Cys Tyr Gly Gly Phe Asp Leu Tyr Phe Ile Leu Asp		
35	40	45

Lys Ser Gly Ser Val Leu His His Trp Asn Glu Ile Tyr Tyr Phe Val		
50	55	60

Glu Gln Leu Ala His Arg Phe Ile Ser Pro Gln Leu Arg Met Ser Phe			
65	70	75	80

Ile Val Phe Ser Thr Arg Gly Thr Thr Leu Met Lys Leu Thr Glu Asp
85 90 95

Arg Glu Gln Ile Arg Gln Gly Leu Glu Glu Leu Gln Lys Val Leu Pro
100 105 110

Gly Gly Asp Thr Tyr Met His Glu Gly Phe Glu Arg Ala Ser Glu Gln
115 120 125

Ile Tyr Tyr Glu Asn Ser Gln Gly Tyr Arg Thr Ala Ser Val Ile Ile
130 135 140

Ala Leu Thr Asp Gly Glu Leu His Glu Asp Leu Phe Phe Tyr Ser Glu
145 150 155 160

Arg Glu Ala Asn Arg Ser Arg Asp Leu Gly Ala Ile Val Tyr Cys Val
165 170 175

Gly Val Lys Asp Phe Asn Glu Thr Gln Leu Ala Arg Ile Ala Asp Ser
180 185 190

Lys Asp His Val Phe Pro Val Asn Asp Gly Phe Gln Ala Leu Gln Gly
195 200 205

Ile Ile His Ser Ile Leu Lys Lys Ser Cys Ile Glu Ile Leu Ala Ala
210 215 220

Glu Pro Ser Thr Ile Cys Ala Gly Glu Ser Phe Gln Val Val Val Arg
225 230 235 240

Gly Asn Gly Phe Arg His Ala Arg Asn Val Asp Arg Val Leu Cys Ser
245 250 255

Phe Lys Ile Asn Asp Ser Val Thr Leu Asn Glu Lys Pro Phe Ala Val
260 265 270

Glu Asp Thr Tyr Leu Leu Cys Pro Ala Pro Ile Leu Lys Glu Val Gly
275 280 285

Met Lys Ala Ala Leu Gln Val Ser Met Asn Asp Gly Leu Ser Phe Ile
290 295 300

Ser Ser Ser Val Ile Ile Thr Thr His Cys Ser Asp Gly Ser Ile
305 310 315 320

Leu Ala Ile Ala Leu Leu Val Leu Phe Leu Leu Leu Ala Leu Ala Leu
325 330 335

Leu Trp Trp Phe Trp Pro Leu Cys Cys Thr Val Ile Ile Lys Glu Val
340 345 350

Pro Pro Pro Pro Val Glu Glu Ser Glu Glu Asp Asp Asp Gly Leu
355 360 365

Pro Lys Lys Lys Trp Pro Thr Val Asp Ala Ser Tyr Tyr Gly Gly Arg
370 375 380

Gly Val Gly Gly Ile Lys Arg Met Glu Val Arg Trp Gly Glu Lys Gly
385 390 395 400

Ser Thr Glu Glu Gly Ala Lys Leu Glu Lys Ala Lys Asn Ala Arg Val
405 410 415

Lys Met Pro Glu Gln Glu Tyr Glu Phe Pro Glu Pro Arg Asn Leu Asn
420 425 430

Asn Asn Met Arg Arg Pro Ser Ser Pro Arg Lys Trp Tyr Ser Pro Ile
435 440 445

Lys Gly Lys Leu Asp Ala Leu Trp Val Leu Leu Arg Lys Gly Tyr Asp
450 455 460

Arg Val Ser Val Met Arg Pro Gln Pro Gly Asp Thr Gly Arg Cys Ile
465 470 475 480

Asn Phe Thr Arg Val Lys Asn Ser Gln Pro Ala Lys Tyr Pro Leu Asn
485 490 495

Asn Thr Tyr His Pro Ser Ser Pro Pro Pro Ala Pro Ile Tyr Thr Pro
500 505 510

Pro Pro Pro Ala Pro His Cys Pro Pro Pro Ala Pro Ser Ala Pro Thr
515 520 525

Pro Pro Ile Pro Ser Pro Pro Ser Thr Leu Pro Pro Pro Pro Gln Ala
530 535 540

Pro Pro Pro Asn Arg Ala Pro Pro Pro Ser Arg Pro Pro Pro Arg Pro
545 550 555 560

Ser Val

<210> 3

<211> 1734

<212> DNA

<213> Mouse

<220>

<221> CDS

<222> (257)..(1012)

<223>

<400> 3
cccacgcgtc cgcgctcctg atctccagag gaccccgggc tgggacaggg gccttggcga 60
ggctgcagct gctgtggcag tagcttgga tggaggtctt tcttgctggg aactgaggag 120
ctgagaggct cctgtcaggc tcctgtccta aactcttggc acitgcggtg gcttggcct 180
cacacactgt cagacacacctt ctgggtggcc tcctcggcct caggttgaa gctggctcca 240
caagggacac ggtgac atg agg ggc aac cca ctg atc cat ctt ctg gcc att 292
Met Arg Gly Asn Pro Leu Ile His Leu Leu Ala Ile
1 5 10
tcc ttc ctc tgc att ctc tca atg gtg tat tcc cag ctg tgc cca gca 340
Ser Phe Leu Cys Ile Leu Ser Met Val Tyr Ser Gln Leu Cys Pro Ala
15 20 25
ccc tgt gcc tgt cct tgg aca cca ccc cag tgc cca ccg ggg gta ccc 388
Pro Cys Ala Cys Pro Trp Thr Pro Pro Gln Cys Pro Pro Gly Val Pro
30 35 40
ctg gtg ctg gat ggc tgt ggc tgc tgt cga gtg tgt gca cgg agg ctg 436
Leu Val Leu Asp Gly Cys Gly Cys Cys Arg Val Cys Ala Arg Arg Leu
45 50 55 60
ggg gag tcc tgc gac cac ctg cat gtc tgc gac ccc agc cag ggc ctg 484
Gly Glu Ser Cys Asp His Leu His Val Cys Asp Pro Ser Gln Gly Leu
65 70 75
gtt tgt cag cct ggg gca ggc ccc agt ggc cgt ggt gct gtg tgc ctc 532
Val Cys Gln Pro Gly Ala Gly Pro Ser Gly Arg Gly Ala Val Cys Leu
80 85 90
ttc gaa gag gat gac ggg agc tgt gag gtg aat ggc cgc agg tac ctg 580
Phe Glu Asp Asp Gly Ser Cys Glu Val Asn Gly Arg Arg Tyr Leu
95 100 105
gat ggg gag acc ttt aaa ccc aat tgc agg gtt ttg tgc cgc tgt gat 628
Asp Gly Glu Thr Phe Lys Pro Asn Cys Arg Val Leu Cys Arg Cys Asp
110 115 120
gac ggt ggt ttc acc tgc ctg ccg ctg tgc agt gag gat gtg cgg ctg 676
Asp Gly Gly Phe Thr Cys Leu Pro Leu Cys Ser Glu Asp Val Arg Leu
125 130 135 140

ccc agc tgg gac tgc cca cgc ccc agg aga ata cag gtg cca gga agg	724
Pro Ser Trp Asp Cys Pro Arg Pro Arg Arg Ile Gln Val Pro Gly Arg	
145	150
155	
 tgc tgc ccc gag tgg gtg tgt gac cag gca gtg atg cag ccg gca atc	772
Cys Cys Pro Glu Trp Val Cys Asp Gln Ala Val Met Gln Pro Ala Ile	
160	165
170	
 cag ccc tcc tca gcc caa gga cac caa ctt tct gcc ctt gtc act cct	820
Gln Pro Ser Ser Ala Gln Gly His Gln Leu Ser Ala Leu Val Thr Pro	
175	180
185	
 gca tct gcc gat ggc ccc tgt cca aac tgg agc aca gcc tgg ggc ccc	868
Ala Ser Ala Asp Gly Pro Cys Pro Asn Trp Ser Thr Ala Trp Gly Pro	
190	195
200	
 tgc tca acc acc tgt ggg ttg ggc ata gcc acc cga gta tcc aac cag	916
Cys Ser Thr Thr Cys Gly Leu Gly Ile Ala Thr Arg Val Ser Asn Gln	
205	210
215	220
 aac cga ttc tgc caa ctg gag atc cag cgt cgc ctg tgt ctg tcc aga	964
Asn Arg Phe Cys Gln Leu Glu Ile Gln Arg Arg Leu Cys Leu Ser Arg	
225	230
235	
 ccc tgc ctg gca tcc agg agc cac ggc tca tgg aac agt gcc ttc tag	1012
Pro Cys Leu Ala Ser Arg Ser His Gly Ser Trp Asn Ser Ala Phe	
240	245
250	
 agccattgcg gggatgtgga tacagggcct gccattctca gcaaatgtcc ctaggaccag	1072
gccctggact gatggtagat gccctctcc atgctttgg ctgcagttaa ctgtcctgg	1132
tggattcagt gtccagagcc tctgagcgat ccctgctctg tctgagggtgg gggaaagcagg	1192
tgaccagctc catttctctg gattctgacc caggcttctg ggttctcctg gctagttcct	1252
caaaaacttcc ctgtatgaaa aggacaacca aaaggacatt taaagctaag ctgtactgg	1312
caaggcctggc caccatgctg gggatagtga cagtaatagg taccaggcag cagattgcct	1372
gaaacatcca ggtcccttct tggacttcta tgtgcttgc ccaaagatta tgggtgacct	1432
tgtaagtgtg ctttcctga tctgagaaca ccctgcccgg ctggaaagaa ttttctggaa	1492

acatgaagag atggaatcac actattctta agagcgttt ccaagtccag gaacttgacc 1552
tttgtattt taaaaataca catctcttaa atgctcacaa agcaagaggc tccacacttc 1612
tggcaggcca gggccttct cttagcatg agagagacaa ggaacagtag agtaccctcc 1672
tctggaggac tggcccggtc tggaataaac acccaaatca agtgtggaaa aaaaaaaaaa 1732
aa 1734

<210> 4
<211> 251
<212> PRT
<213> Mouse

<400> 4

Met Arg Gly Asn Pro Leu Ile His Leu Leu Ala Ile Ser Phe Leu Cys
1 5 10 15

Ile Leu Ser Met Val Tyr Ser Gln Leu Cys Pro Ala Pro Cys Ala Cys
20 25 30

Pro Trp Thr Pro Pro Gln Cys Pro Pro Gly Val Pro Leu Val Leu Asp
35 40 45

Gly Cys Gly Cys Cys Arg Val Cys Ala Arg Arg Leu Gly Glu Ser Cys
50 55 60

Asp His Leu His Val Cys Asp Pro Ser Gln Gly Leu Val Cys Gln Pro
65 70 75 80

Gly Ala Gly Pro Ser Gly Arg Gly Ala Val Cys Leu Phe Glu Glu Asp
85 90 95

Asp Gly Ser Cys Glu Val Asn Gly Arg Arg Tyr Leu Asp Gly Glu Thr
100 105 110

Phe Lys Pro Asn Cys Arg Val Leu Cys Arg Cys Asp Asp Gly Gly Phe
115 120 125

Thr Cys Leu Pro Leu Cys Ser Glu Asp Val Arg Leu Pro Ser Trp Asp
130 135 140

Cys Pro Arg Pro Arg Arg Ile Gln Val Pro Gly Arg Cys Cys Pro Glu
145 150 155 160

Trp Val Cys Asp Gln Ala Val Met Gln Pro Ala Ile Gln Pro Ser Ser
165 170 175

Ala Gln Gly His Gln Leu Ser Ala Leu Val Thr Pro Ala Ser Ala Asp
180 185 190

Gly Pro Cys Pro Asn Trp Ser Thr Ala Trp Gly Pro Cys Ser Thr Thr
195 200 205

Cys Gly Leu Gly Ile Ala Thr Arg Val Ser Asn Gln Asn Arg Phe Cys
210 215 220

Gln Leu Glu Ile Gln Arg Arg Leu Cys Leu Ser Arg Pro Cys Leu Ala
225 230 235 240

Ser Arg Ser His Gly Ser Trp Asn Ser Ala Phe
245 250

<210> 5
<211> 3548
<212> DNA
<213> Mouse

<220>
<221> CDS
<222> (88)..(2190)

<223>

<400> 5			
actggacccg ccctcgaccc gggctgtgct ttggtgttct taagtcgtgc cgcgtgcga	60		
acggtagtga cgcgtttac ccggagc atg gcg gat acc ggc ttg cgc cgc gtg	114		
Met Ala Asp Thr Gly Leu Arg Arg Val			
1	5		
gtt ccc agc gac ctt tat ccc ctt gtg ctc aga ttt ctg cgg gat agc	162		
Val Pro Ser Asp Leu Tyr Pro Leu Val Leu Arg Phe Leu Arg Asp Ser			
10	15	20	25
caa ctc tcg gag gtg gcc agt aaa ttt gca aaa gcg acc ggc gct aca	210		
Gln Leu Ser Glu Val Ala Ser Lys Phe Ala Lys Ala Thr Gly Ala Thr			
30	35	40	
cag cag gac gcc aat gcc tcg tcc ctc ttg gac atc tat agc ttc tgg	258		
Gln Gln Asp Ala Asn Ala Ser Ser Leu Leu Asp Ile Tyr Ser Phe Trp			
45	50	55	
ctc aag tcc acc aaa gcc cca aag gtg aag tta cag tca aat gga cca	306		
Leu Lys Ser Thr Lys Ala Pro Lys Val Lys Leu Gln Ser Asn Gly Pro			
60	65	70	
gtg acc aag aag gct aag aaa gag act tca tcc agt gac agc agt gag	354		
Val Thr Lys Lys Ala Lys Lys Glu Thr Ser Ser Asp Ser Ser Glu			
75	80	85	
gac agc agt gag gac gag gac aaa aaa gcc cag gga ctt ccc aca cag	402		
Asp Ser Ser Glu Asp Glu Asp Lys Lys Ala Gln Gly Leu Pro Thr Gln			
90	95	100	105
aag gct gcc gca cag gtc aag cga gcc agt gtg cct cag cat gct gga	450		
Lys Ala Ala Ala Gln Val Lys Arg Ala Ser Val Pro Gln His Ala Gly			
110	115	120	
aag gca gca gcc aaa gct tca gag agc agc agt agt gaa gaa tcc agt	498		
Lys Ala Ala Ala Lys Ala Ser Glu Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser			
125	130	135	
gag gaa gag gaa gag gac aaa aag aaa aag cct gtc cag aag gca gct	546		
Glu Glu Glu Glu Asp Lys Lys Lys Pro Val Gln Lys Ala Ala			
140	145	150	

aag ccc caa gcc aag gca gtc aga cct cct gcg aag aag gca gag agc		594
Lys Pro Gln Ala Lys Ala Val Arg Pro Pro Ala Lys Lys Ala Glu Ser		
155	160	165
tct gag tcg gac tca gac tcg gat tcg gac tcc agc tca gag gaa gaa		642
Ser Glu Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu		
170	175	180
185		
aca cca cag acc cag aag cca aag gca gct gtg gca gca aaa gct cag		690
Thr Pro Gln Thr Gln Lys Pro Lys Ala Ala Val Ala Ala Lys Ala Gln		
190	195	200
act aaa gcc gaa gcc aaa cca ggt aca cca gcg aaa gca cag cct aag		738
Thr Lys Ala Glu Ala Lys Pro Gly Thr Pro Ala Lys Ala Gln Pro Lys		
205	210	215
gta gcc aat ggc aaa gca gcc gcc agc agc agc agc agc agc agc agc		786
Val Ala Asn Gly Lys Ala Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser		
220	225	230
gat gac tca gag gaa gag aag gca gct gca cct ccc aag aag act		834
Asp Asp Ser Glu Glu Lys Lys Ala Ala Pro Pro Lys Lys Thr		
235	240	245
gta cca aaa aag caa gtc gtg gcc aag gcc cca gtg aaa gta gct gcc		882
Val Pro Lys Lys Gln Val Val Ala Lys Ala Pro Val Lys Val Ala Ala		
250	255	260
265		
gcc ccc acc cag aag agc tcc agc agt gag gat tct tcc agt gaa gag		930
Ala Pro Thr Gln Lys Ser Ser Ser Glu Asp Ser Ser Glu Glu		
270	275	280
gag gag gga cag aga caa ccc atg aag aaa aaa gca ggt ccc tac agt		978
Glu Glu Gly Gln Arg Gln Pro Met Lys Lys Ala Gly Pro Tyr Ser		
285	290	295
tca gtt cca cca ccc tct gtt cct tta cca aag aag tcc ccg gga acc		1026
Ser Val Pro Pro Ser Val Pro Leu Pro Lys Lys Ser Pro Gly Thr		
300	305	310
cag gct cca aag aaa gct gct gcg cag aca cag cct gca gac agc agt		1074
Gln Ala Pro Lys Lys Ala Ala Ala Gln Thr Gln Pro Ala Asp Ser Ser		
315	320	325
gac gac agc agt gac gat tct gat tca agt tct gag gaa gag aaa aaa		1122

Asp Asp Ser Ser Asp Asp Ser Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu Lys Lys			
330	335	340	345
cct cca gct aag acg gtc gtc tcc aag aca ccc gcc aaa gca gct cca			1170
Pro Pro Ala Lys Thr Val Val Ser Lys Thr Pro Ala Lys Ala Ala Pro			
350	355	360	
gtg aag aag aaa gca gaa agc tct tca gac agc tcg gat tct gac agt			1218
Val Lys Lys Ala Glu Ser Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp Ser			
365	370	375	
tct gag gat gaa gct cct gcc aag cca gtc agt aca acc aag agt ccc			1266
Ser Glu Asp Glu Ala Pro Ala Lys Pro Val Ser Thr Thr Lys Ser Pro			
380	385	390	
aag cca gct gtc act ccg aag cca tct gca gca aag gca gtg aca act			1314
Lys Pro Ala Val Thr Pro Lys Pro Ser Ala Ala Lys Ala Val Thr Thr			
395	400	405	
cct aag caa cct gca ggc agt aac cag aaa cct cag agc agg aag gct			1362
Pro Lys Gln Pro Ala Gly Ser Asn Gln Lys Pro Gln Ser Arg Lys Ala			
410	415	420	425
gac agc agc tcc agc gag gag gaa agc agc tcc agc gag gag gag gag			1410
Asp Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser Ser Glu Glu Glu Glu Glu			
430	435	440	
gcc tcc aag aaa agt gcc aca acc ccc aag gcc aag gtg act gct aaa			1458
Ala Ser Lys Lys Ser Ala Thr Thr Pro Lys Ala Lys Val Thr Ala Lys			
445	450	455	
gca gca ccc gcc aaa cag gcc cct cag gct gct ggg gac agc agc tct			1506
Ala Ala Pro Ala Lys Gln Ala Pro Gln Ala Ala Gly Asp Ser Ser Ser			
460	465	470	
gac tca gat agt tcc agc agt gaa gag gag gag aag act cct aag ccc			1554
Asp Ser Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu Glu Lys Thr Pro Lys Pro			
475	480	485	
cca gct aag aag gca gca ggt gga gcc gtt tct aca cca gcc cct			1602
Pro Ala Lys Lys Lys Ala Ala Gly Gly Ala Val Ser Thr Pro Ala Pro			
490	495	500	505
ggg aag aaa gca gag gcc aag agc agc agc agc agc agc agc agc			1650
Gly Lys Lys Ala Glu Ala Lys Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser			

510	515	520	
tcc gaa gat tcc agt gaa gag gag aaa aaa aag aag ccc aaa gct act Ser Glu Asp Ser Ser Glu Glu Lys Lys Lys Lys Pro Lys Ala Thr 525	530	535	1698
acc cct aaa ata cag gca agc aag gcc aat ggc act cca gct tct ctg Thr Pro Lys Ile Gln Ala Ser Lys Ala Asn Gly Thr Pro Ala Ser Leu 540	545	550	1746
aat gga aaa gca gcc aag gaa agt gag gag gaa gag gag gag gaa gaa Asn Gly Lys Ala Ala Lys Glu Ser Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu 555	560	565	1794
aca gaa gag aag aaa aag gca gct ggg acc aag cca ggt tca ggc aaa Thr Glu Glu Lys Lys Ala Ala Gly Thr Lys Pro Gly Ser Gly Lys 570	575	580	1842
aaa cgg aag cag aat gag acc gca gat gaa gca aca act cct caa gct Lys Arg Lys Gln Asn Glu Thr Ala Asp Glu Ala Thr Thr Pro Gln Ala 590	595	600	1890
aag aaa gtt aag ctc gag acc ccc aat acg ttt cca aaa agg aag aag Lys Lys Val Lys Leu Glu Thr Pro Asn Thr Phe Pro Lys Arg Lys Lys 605	610	615	1938
gga gaa aga agg gcg tct tcc cct ttc cga agg gtc agg gag gag gag Gly Glu Arg Arg Ala Ser Ser Pro Phe Arg Arg Val Arg Glu Glu Glu 620	625	630	1986
att gag gtg gac tct cga gtg gcg gac aat tcc ttt gat gcc aag cga Ile Glu Val Asp Ser Arg Val Ala Asp Asn Ser Phe Asp Ala Lys Arg 635	640	645	2034
ggt gca gct gga gac tgg ggg gag cga gcc aat cag gtt ctg aag ttc Gly Ala Ala Gly Asp Trp Gly Glu Arg Ala Asn Gln Val Leu Lys Phe 650	655	660	2082
acc aaa ggc aag tcc ttc cgg cat gaa aaa acg aag aag aag cga ggc Thr Lys Gly Lys Ser Phe Arg His Glu Lys Thr Lys Lys Arg Gly 670	675	680	2130
agc tac cgg gga ggc tcc atc tct gtc cag gtc aat tcc gtc aaa ttc Ser Tyr Arg Gly Gly Ser Ile Ser Val Gln Val Asn Ser Val Lys Phe 685	690	695	2178

gac agc gag tga cacgtggta tccttggca aaggaagggt gatTTggga	2230
Asp Ser Glu	
700	
 gactggca ctcaactccagt ggacccagaa actccgtgtt aggagacagt tgtgacaagg	2290
acggtgtgga gcagggcctg aggtgtgtca gcctgcagtc ctctcaggct ccttttctg	2350
gacagctgaa tatcaaggac aaaaaggatt tttttttt aagaaaccca ttcaagttgtc	2410
aattgccttc ctgttctgtg ggtcttcata ctgagagatt tgtatatttt atattaaatc	2470
atgtcataca gattttgtt gtgattttca gagatgactt ccacagatta aagtcttagc	2530
tgttgctaa ggcaaagcaa aacaacacat ggtataatt ttccctactg gaggattctc	2590
tttatgtgaa agccctggtg ggcaatgaca taagtcttgt gatgattgtc tgctaagcat	2650
actctgtgct catcttcatc cattggccc ggcaccaaag cttctagaag ccagcgtgga	2710
tctaccaact ttggggata aaattgccat tctggtgca gtaacctact aattggcagg	2770
caggattctc gagtgtgtga atgccatgca gctgtcttg tttgttctt ggtagcttt	2830
actgctacat gtttacagta cttagttt taatttcgaa gtaagcttt ctgacagaca	2890
ttttgcaaca acttgactgt tgtatattga caagttcatg gatgtattt attcttatta	2950
acatcaagga caggctggta agtacctgca tggtagtgc actggtaag gaaatggaga	3010
tgacctatga accctgggt gaagtagata cactggatct cctggcacc tggagcagca	3070
gcaggagaca gcccaaggag gcaggaggc tctaactaag caggaccatt ttgtcttcaa	3130
gtcggtacac aggagtaatt atgccctgtt caagttggtc ccctggactc actattagta	3190
ccttacctat aatgttactg atacagacta gccaggaggc agggaggcat agctgggtgg	3250
tagtgtgctt gcttagcatt catagacca gtgtgatctc tatcaccgca ggaagtaaag	3310
agcagagaga ttccctggcc aaggaggtgg attataaagc tgttaggatgt gaccattggc	3370
agtgagggca ggggtggac gtggctggcc tggtagaaaa cgatcacgg gcattgcctc	3430

ccctgtttgg tgtccacgct cacctggtaa cctgctaaaa gctgtggcag ctccttgtgg 3490

aaggctgcat ggtcaaagtt ctgtgtctta ccacaaaaca ataaagtcaa tggttcct 3548

<210> 6

<211> 700

<212> PRT

<213> Mouse

<400> 6

Met Ala Asp Thr Gly Leu Arg Arg Val Val Pro Ser Asp Leu Tyr Pro
1 5 10 15

Leu Val Leu Arg Phe Leu Arg Asp Ser Gln Leu Ser Glu Val Ala Ser
20 25 30

Lys Phe Ala Lys Ala Thr Gly Ala Thr Gln Gln Asp Ala Asn Ala Ser
35 40 45

Ser Leu Leu Asp Ile Tyr Ser Phe Trp Leu Lys Ser Thr Lys Ala Pro
50 55 60

Lys Val Lys Leu Gln Ser Asn Gly Pro Val Thr Lys Lys Ala Lys Lys
65 70 75 80

Glu Thr Ser Ser Asp Ser Ser Glu Asp Ser Ser Glu Asp Glu Asp
85 90 95

Lys Lys Ala Gln Gly Leu Pro Thr Gln Lys Ala Ala Ala Gln Val Lys
100 105 110

Arg Ala Ser Val Pro Gln His Ala Gly Lys Ala Ala Ala Lys Ala Ser
115 120 125

Glu Ser Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser Glu Glu Glu Glu Asp Lys

130

135

140

Lys Lys Lys Pro Val Gln Lys Ala Ala Lys Pro Gln Ala Lys Ala Val
145 150 155 160

Arg Pro Pro Ala Lys Lys Ala Glu Ser Ser Glu Ser Asp Ser Asp Ser
165 170 175

Asp Ser Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu Thr Pro Gln Thr Gln Lys Pro
180 185 190

Lys Ala Ala Val Ala Ala Lys Ala Gln Thr Lys Ala Glu Ala Lys Pro
195 200 205

Gly Thr Pro Ala Lys Ala Gln Pro Lys Val Ala Asn Gly Lys Ala Ala
210 215 220

Ala Ser Ser Ser Ser Ser Ser Asp Asp Ser Glu Glu Glu Lys
225 230 235 240

Lys Ala Ala Ala Pro Pro Lys Lys Thr Val Pro Lys Lys Gln Val Val
245 250 255

Ala Lys Ala Pro Val Lys Val Ala Ala Ala Pro Thr Gln Lys Ser Ser
260 265 270

Ser Ser Glu Asp Ser Ser Glu Glu Glu Glu Gly Gln Arg Gln Pro
275 280 285

Met Lys Lys Lys Ala Gly Pro Tyr Ser Ser Val Pro Pro Pro Ser Val
290 295 300

Pro Leu Pro Lys Lys Ser Pro Gly Thr Gln Ala Pro Lys Lys Ala Ala
305 310 315 320

Ala Gln Thr Gln Pro Ala Asp Ser Ser Asp Asp Ser Ser Asp Asp Ser
325 330 335

Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu Lys Lys Pro Pro Ala Lys Thr Val Val
340 345 350

Ser Lys Thr Pro Ala Lys Ala Ala Pro Val Lys Lys Lys Ala Glu Ser
355 360 365

Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Glu Asp Glu Ala Pro Ala
370 375 380

Lys Pro Val Ser Thr Thr Lys Ser Pro Lys Pro Ala Val Thr Pro Lys
385 390 395 400

Pro Ser Ala Ala Lys Ala Val Thr Thr Pro Lys Gln Pro Ala Gly Ser
405 410 415

Asn Gln Lys Pro Gln Ser Arg Lys Ala Asp Ser Ser Ser Ser Glu Glu
420 425 430

Glu Ser Ser Ser Ser Glu Glu Glu Ala Ser Lys Lys Ser Ala Thr
435 440 445

Thr Pro Lys Ala Lys Val Thr Ala Lys Ala Ala Pro Ala Lys Gln Ala
450 455 460

Pro Gln Ala Ala Gly Asp Ser Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Ser Ser
465 470 475 480

Glu Glu Glu Glu Lys Thr Pro Lys Pro Pro Ala Lys Lys Ala Ala
485 490 495

Gly Gly Ala Val Ser Thr Pro Ala Pro Gly Lys Lys Ala Glu Ala Lys
500 505 510

Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Glu Asp Ser Ser Glu Glu
515 520 525

Glu Lys Lys Lys Pro Lys Ala Thr Thr Pro Lys Ile Gln Ala Ser
530 535 540

Lys Ala Asn Gly Thr Pro Ala Ser Leu Asn Gly Lys Ala Ala Lys Glu
545 550 555 560

Ser Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Thr Glu Glu Lys Lys Lys Ala
565 570 575

Ala Gly Thr Lys Pro Gly Ser Gly Lys Lys Arg Lys Gln Asn Glu Thr
580 585 590

Ala Asp Glu Ala Thr Thr Pro Gln Ala Lys Lys Val Lys Leu Glu Thr
595 600 605

Pro Asn Thr Phe Pro Lys Arg Lys Lys Gly Glu Arg Arg Ala Ser Ser
610 615 620

Pro Phe Arg Arg Val Arg Glu Glu Glu Ile Glu Val Asp Ser Arg Val
625 630 635 640

Ala Asp Asn Ser Phe Asp Ala Lys Arg Gly Ala Ala Gly Asp Trp Gly
645 650 655

Glu Arg Ala Asn Gln Val Leu Lys Phe Thr Lys Gly Lys Ser Phe Arg
660 665 670

His Glu Lys Thr Lys Lys Arg Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Ser Ile
 675 680 685

Ser Val Gln Val Asn Ser Val Lys Phe Asp Ser Glu
 690 695 700

<210> 7
<211> 4126
<212> DNA
<213> Mouse

<220>
<221> CDS
<222> (16)..(4050)
<223>

<400> 7
cgtgtttggc tcagc atg gcg gag atg aag agc cct acg aaa gct gag cct 51
Met Ala Glu Met Lys Ser Pro Thr Lys Ala Glu Pro
1 5 10

gcg act ccc gca gaa gcg gcg caa agc gac cgc cac agc ctg ctg gag 99
Ala Thr Pro Ala Glu Ala Ala Gln Ser Asp Arg His Ser Leu Leu Glu
15 20 25

cac agc cgc gag ttc ttg gac ttc tgg gac att gcg aaa ccg gat 147
His Ser Arg Glu Phe Leu Asp Phe Phe Trp Asp Ile Ala Lys Pro Asp
30 35 40

cag gaa acg cgg ctc cgg gcc acg gag aag ttg ttg gag tac ttg cgc 195
Gln Glu Thr Arg Leu Arg Ala Thr Glu Lys Leu Leu Glu Tyr Leu Arg
45 50 55 60

aca agg ccc aat gat tcg gag atg aaa tat gcc ctg aag cgc cta atc 243
Thr Arg Pro Asn Asp Ser Glu Met Lys Tyr Ala Leu Lys Arg Leu Ile
65 70 75

act ggg ctt ggg gtg ggc cga gaa gcc gct acg gcc tgc tac agc ctg 291
Thr Gly Leu Gly Val Gly Arg Glu Ala Ala Thr Ala Cys Tyr Ser Leu
80 85 90

gcg ctg gca cag ctg ttg cag tct ttt gaa gac atc cca ttg tgt gac 339
Ala Leu Ala Gln Leu Leu Gln Ser Phe Glu Asp Ile Pro Leu Cys Asp

95	100	105	
atc ctg gat cag ata caa gaa aaa tac agc cta caa gcc atg aac aag Ile Leu Asp Gln Ile Gln Glu Lys Tyr Ser Leu Gln Ala Met Asn Lys 110	115	120	387
gca atg atg aga cct agt ctc ttt gca aac ctt ttt gga gtg cta gcc Ala Met Met Arg Pro Ser Leu Phe Ala Asn Leu Phe Gly Val Leu Ala 125	130	135	435
ctc ttt cag tca ggc cgc cta gtg aag gac aaa gag gcc ctg atg aag Leu Phe Gln Ser Gly Arg Leu Val Lys Asp Lys Glu Ala Leu Met Lys 145	150	155	483
tcc gtg caa ttg ctg aag atc ctg tcc caa cac ccc aac cac tta cag Ser Val Gln Leu Leu Lys Ile Leu Ser Gln His Pro Asn His Leu Gln 160	165	170	531
gga cag cca ata aag gct ctg gtg gac atc ctc tct gag gtc cca gag Gly Gln Pro Ile Lys Ala Leu Val Asp Ile Leu Ser Glu Val Pro Glu 175	180	185	579
tcc atg ttc cag gag atc ctg cca aag gtc ctc aag ggt aac atg aaa Ser Met Phe Gln Glu Ile Leu Pro Lys Val Leu Lys Gly Asn Met Lys 190	195	200	627
gtg atc ctc cgc tct ccc aag tac ttg gag ctc ttc ctc ctg gct aag Val Ile Leu Arg Ser Pro Lys Tyr Leu Glu Leu Phe Leu Ala Lys 205	210	215	675
cag agg gtg ccg aca aag ctc gag tca ctc atg ggc tcg gtt gac cta Gln Arg Val Pro Thr Lys Leu Glu Ser Leu Met Gly Ser Val Asp Leu 225	230	235	723
ttc tca gaa gac aat att ccc agt ctg gtg aac atc ctg aag gtg gcc Phe Ser Glu Asp Asn Ile Pro Ser Leu Val Asn Ile Leu Lys Val Ala 240	245	250	771
gcc aac tct gtc aag aag gag cac aag ctg cct aat gtg gct ctg gac Ala Asn Ser Val Lys Lys Glu His Lys Leu Pro Asn Val Ala Leu Asp 255	260	265	819
ctg ctc cgc ctg gct ctc aag gag agc aga ttc gaa ctg ttc tgg aag Leu Leu Arg Leu Ala Leu Lys Glu Ser Arg Phe Glu Leu Phe Trp Lys 270	275	280	867

aag gtt ttg gag gag ggg ctg ctg aag aat ccg tcc tgg aca tcc agc Lys Val Leu Glu Glu Gly Leu Leu Lys Asn Pro Ser Trp Thr Ser Ser 285 290 295 300	915
tac atg tgc ttc cgc cta ctg ggt gcg tct ctg ccg ctt ctg tca gag Tyr Met Cys Phe Arg Leu Leu Gly Ala Ser Leu Pro Leu Leu Ser Glu 305 310 315	963
gag cag ttg cag ttg gtg atg cga gga gac ttg atc cgc cat ttt ggg Glu Gln Leu Gln Leu Val Met Arg Gly Asp Leu Ile Arg His Phe Gly 320 325 330	1011
gag aac atg gtt att tct aag ccc caa aac cta ttt aag atc atc cca Glu Asn Met Val Ile Ser Lys Pro Gln Asn Leu Phe Lys Ile Ile Pro 335 340 345	1059
gag ata agt aca tac gtg ggt acc ttc cta gag ggg tgc cag gat gac Glu Ile Ser Thr Tyr Val Gly Thr Phe Leu Glu Gly Cys Gln Asp Asp 350 355 360	1107
cct aag cgg cag ttg act atg atg gtg gcc ttt aca acc atc acc aat Pro Lys Arg Gln Leu Thr Met Val Ala Phe Thr Thr Ile Thr Asn 365 370 375 380	1155
caa ggt ctc cct gtc atg cct acc ttc tgg cgt gtc acg cgg ttt ttg Gln Gly Leu Pro Val Met Pro Thr Phe Trp Arg Val Thr Arg Phe Leu 385 390 395	1203
aat gct gaa gcc ctg cag agc tat gtg gcc tgg ttg cgg gac atg ttc Asn Ala Glu Ala Leu Gln Ser Tyr Val Ala Trp Leu Arg Asp Met Phe 400 405 410	1251
ctg cag cct gac ctg aac tcc ttg gtt gac ttc agc act gcc aac cag Leu Gln Pro Asp Leu Asn Ser Leu Val Asp Phe Ser Thr Ala Asn Gln 415 420 425	1299
aag aga gct cag gac gcc tcg ttg aat gtg cct gag cga gct gta ttc Lys Arg Ala Gln Asp Ala Ser Leu Asn Val Pro Glu Arg Ala Val Phe 430 435 440	1347
cgg ctc cgg aag tgg atc atc cac cgc ctg gtc agc ctt gtg gat cat Arg Leu Arg Lys Trp Ile Ile His Arg Leu Val Ser Leu Val Asp His 445 450 455 460	1395

ttg cat ctg gag aag gat gaa gct gtg gtt gag caa ata gcc agg ttt Leu His Leu Glu Lys Asp Glu Ala Val Val Glu Gln Ile Ala Arg Phe	465	470	475	1443	
tgc ttg ttc cat gcc ttc ttt aag acg aag aag gct acg ccc cag atc Cys Leu Phe His Ala Phe Phe Lys Thr Lys Lys Ala Thr Pro Gln Ile	480	485	490	1491	
cca gag acg aag cag cac ttc tcc ttc cct ttg gac gac cgc aac cgt Pro Glu Thr Lys Gln His Phe Ser Phe Pro Leu Asp Asp Arg Asn Arg	495	500	505	1539	
ggg gtc ttt gtc agt gcc ttc ttc agc cta ctg cag acg ctc agt gtg Gly Val Phe Val Ser Ala Phe Phe Ser Leu Leu Gln Thr Leu Ser Val	510	515	520	1587	
aag ttc agg cag aca cca gac ctg gct gaa aat ggg aag cct tgg act Lys Phe Arg Gln Thr Pro Asp Leu Ala Glu Asn Gly Lys Pro Trp Thr	525	530	535	540	1635
tac cgc ctg gtt cag ttg gca gac atg ctg ttg aac cat aac cgc aat Tyr Arg Leu Val Gln Leu Ala Asp Met Leu Leu Asn His Asn Arg Asn	545	550	555	1683	
gta acc agt gtg aca tcc ttg aca aca cag cag cgt cag gcc tgg gac Val Thr Ser Val Thr Ser Leu Thr Thr Gln Gln Arg Gln Ala Trp Asp	560	565	570	1731	
cag atg atg agt act ctg aag gaa tta gag gcc cgc tcc tct gag acc Gln Met Met Ser Thr Leu Lys Glu Leu Glu Ala Arg Ser Ser Glu Thr	575	580	585	1779	
agg gcc att gcc ttc cag cac ctg ctt ctg gtg ggc ctc cac atc Arg Ala Ile Ala Phe Gln His Leu Leu Leu Val Gly Leu His Ile	590	595	600	1827	
ttc aag tcc cct gca gaa agc tgt gat gtc cta gga gac att cag act Phe Lys Ser Pro Ala Glu Ser Cys Asp Val Leu Gly Asp Ile Gln Thr	605	610	615	620	1875
tgc atc aag aaa agc atg gag cag aat ccc cgc cga tca cgc tct aga Cys Ile Lys Lys Ser Met Glu Gln Asn Pro Arg Arg Ser Arg Ser Arg	625	630	635	1923	
gcc aaa gcc tcc cag gag cca gta tgg gtg gag gtg atg gtg gag atc				1971	

Ala Lys Ala Ser Gln Glu Pro Val Trp Val Glu Val Met Val Glu Ile			
640	645	650	
ttg ctg tcc ttg ctg gct caa ccc agc aac ttg atg cgc cag gtg gtc			2019
Leu Leu Ser Leu Leu Ala Gln Pro Ser Asn Leu Met Arg Gln Val Val			
655	660	665	
cgg agt gta ttt ggt cat atc tgt ccc cac ctt act cca cgt tgt ctg			2067
Arg Ser Val Phe Gly His Ile Cys Pro His Leu Thr Pro Arg Cys Leu			
670	675	680	
cag cta atc ctg gct gtg ctc agc cct gtg aca aac gag gat gag gat			2115
Gln Leu Ile Leu Ala Val Leu Ser Pro Val Thr Asn Glu Asp Glu Asp			
685	690	695	700
gac aac gtg gtg gtc act gat gac gct gat gag aag cag ctg cag cat			2163
Asp Asn Val Val Val Thr Asp Asp Ala Asp Glu Lys Gln Leu Gln His			
705	710	715	
gga gag gac gaa gac tca gat aat gag gac aat aag aac tca gag agt			2211
Gly Glu Asp Glu Asp Ser Asp Asn Glu Asp Asn Lys Asn Ser Glu Ser			
720	725	730	
gac atg gac agt gag gat ggg gaa gaa agt gaa gag gag gac cgt gac			2259
Asp Met Asp Ser Glu Asp Gly Glu Glu Ser Glu Glu Glu Asp Arg Asp			
735	740	745	
aaa gat gtg gac cca ggc ttc cgt caa cag ttg atg gaa gtg tta aaa			2307
Lys Asp Val Asp Pro Gly Phe Arg Gln Gln Leu Met Glu Val Leu Lys			
750	755	760	
gct ggg aat gca ttg ggt gga gtg gac aac gag gag gag gag gag ctt			2355
Ala Gly Asn Ala Leu Gly Gly Val Asp Asn Glu Glu Glu Glu Glu Leu			
765	770	775	780
ggg gat gag gcc atg atg gcc ctg gac cag aac ctg gcc agc cta ttt			2403
Gly Asp Glu Ala Met Met Ala Leu Asp Gln Asn Leu Ala Ser Leu Phe			
785	790	795	
aaa gag cag aag atg cgc atc cag gcc cgg aat gag gag aaa aac aag			2451
Lys Glu Gln Lys Met Arg Ile Gln Ala Arg Asn Glu Glu Lys Asn Lys			
800	805	810	
cta cag aag gag aag aag ctc cga cgg gac ttc caa atc agg gca cta			2499
Leu Gln Lys Glu Lys Lys Leu Arg Arg Asp Phe Gln Ile Arg Ala Leu			

815	820	825	
gac ctg atc gag gtg ctg gtg acc aag cag cct gag cac ccc ctg atc Asp Leu Ile Glu Val Leu Val Thr Lys Gln Pro Glu His Pro Leu Ile			2547
830	835	840	
ctg gaa cta ctt gag cca ctg ctg aac gtg atc cag cac agc atg cgc Leu Glu Leu Leu Glu Pro Leu Leu Asn Val Ile Gln His Ser Met Arg			2595
845	850	855	860
agc aaa ggc tcc acc aag cag gag cag gac ctc ctg cac aag acc gcc Ser Lys Gly Ser Thr Lys Gln Glu Gln Asp Leu Leu His Lys Thr Ala			2643
865	870	875	
cgc atc ttc atg cac cac ctg tgt cgt gcc cgc cgc tac tgc cac gag Arg Ile Phe Met His His Leu Cys Arg Ala Arg Arg Tyr Cys His Glu			2691
880	885	890	
gtg ggg ccg tgt gca gag gct ctg cat gcc cag gtg gag agg ctt gtg Val Gly Pro Cys Ala Glu Ala Leu His Ala Gln Val Glu Arg Leu Val			2739
895	900	905	
cag cag gct ggc agc cag gct gat gcc tct gtc gcc cta tac tat ttc Gln Gln Ala Gly Ser Gln Ala Asp Ala Ser Val Ala Leu Tyr Tyr Phe			2787
910	915	920	
aat gcc tct ctg tac ctg ctg cga gtc ctc aag ggc aac acc aat aag Asn Ala Ser Leu Tyr Leu Leu Arg Val Leu Lys Gly Asn Thr Asn Lys			2835
925	930	935	940
agg cac caa gat ggt cat aag tta cac gga gct gac aca gag gac tca Arg His Gln Asp Gly His Lys Leu His Gly Ala Asp Thr Glu Asp Ser			2883
945	950	955	
gag gac cag gct aac tgc tta gac ttg gac ttt gtg acc cgg gtg Glu Asp Gln Ala Ala Asn Cys Leu Asp Leu Asp Phe Val Thr Arg Val			2931
960	965	970	
tat tca gca tca ctg gaa tct ctt ctg acc aag cgt aac agc tca ctt Tyr Ser Ala Ser Leu Glu Ser Leu Leu Thr Lys Arg Asn Ser Ser Leu			2979
975	980	985	
acg gtc ccc atg ttc ctc agc ctc ttc tcc aga tac cca gtg atc tgt Thr Val Pro Met Phe Leu Ser Leu Phe Ser Arg Tyr Pro Val Ile Cys			3027
990	995	1000	

aag	aac	ctg	ctt	ccc	gtc	ctg	gct	cag	cat	gtg	gct	ggc	cca	tct	3072
Lys	Asn	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Ala	Gln	His	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	
1005						1010				1015					
cgg	ccc	cgc	cat	cag	gcc	cag	gca	tgc	ctg	atg	ctc	cag	aag	act	3117
Arg	Pro	Arg	His	Gln	Ala	Gln	Ala	Cys	Leu	Met	Leu	Gln	Lys	Thr	
1020						1025				1030					
ctg	tct	gca	cga	gag	ctg	aga	gtc	tgt	ttt	gag	gat	cct	gag	tgg	3162
Leu	Ser	Ala	Arg	Glu	Leu	Arg	Val	Cys	Phe	Glu	Asp	Pro	Glu	Trp	
1035						1040				1045					
gag	cag	ctg	att	acc	caa	ctc	ttg	gga	aag	gcc	acc	cag	acc	ctg	3207
Glu	Gln	Leu	Ile	Thr	Gln	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Gln	Thr	Leu	
1050						1055				1060					
cag	act	ctt	ggg	gag	gca	cag	agc	aag	ggg	gag	cac	cag	aag	gag	3252
Gln	Thr	Leu	Gly	Glu	Ala	Gln	Ser	Lys	Gly	Glu	His	Gln	Lys	Glu	
1065						1070				1075					
cta	tcc	atc	ttg	gag	ctg	ctg	aac	act	ctg	ttg	agg	aca	gtc	aat	3297
Leu	Ser	Ile	Leu	Glu	Leu	Leu	Asn	Thr	Leu	Leu	Arg	Thr	Val	Asn	
1080						1085				1090					
cac	gag	aag	ctg	tct	gtg	gac	ctc	act	gct	ccc	ttg	ggc	gtg	ctt	3342
His	Glu	Lys	Leu	Ser	Val	Asp	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Gly	Val	Leu	
1095						1100				1105					
cag	agc	aag	caa	cag	aag	ctg	cag	caa	agc	ctg	cag	cag	ggg	aat	3387
Gln	Ser	Lys	Gln	Gln	Lys	Leu	Gln	Gln	Ser	Leu	Gln	Gln	Gly	Asn	
1110						1115				1120					
cac	tca	tct	ggc	tcc	aat	cgc	ctc	tat	gat	ctc	tac	tgg	cag	gcc	3432
His	Ser	Ser	Gly	Ser	Asn	Arg	Leu	Tyr	Asp	Leu	Tyr	Trp	Gln	Ala	
1125						1130				1135					
atg	agg	atg	cta	gga	gtc	caa	cgt	cca	aag	tca	gaa	aag	aag	aat	3477
Met	Arg	Met	Leu	Gly	Val	Gln	Arg	Pro	Lys	Ser	Glu	Lys	Lys	Asn	
1140						1145				1150					
gcc	aag	gat	att	cct	agt	gac	acc	cag	agc	ccc	gtc	agc	aca	aag	3522
Ala	Lys	Asp	Ile	Pro	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Pro	Val	Ser	Thr	Lys	
1155						1160				1165					

cgg	aag	aaa	aag	gga	ttc	ttg	cca	gag	acc	aag	aag	cga	aag	aaa	3567
Arg	Lys	Lys	Lys	Gly	Phe	Leu	Pro	Glu	Thr	Lys	Lys	Arg	Lys	Lys	
1170					1175					1180					
cgt	aaa	tct	gag	ggc	acc	aca	cca	gaa	aag	aat	gct	gcg	tca	cag	3612
Leu	Lys	Ser	Glu	Gly	Thr	Thr	Pro	Glu	Lys	Asn	Ala	Ala	Ser	Gln	
1185					1190					1195					
cag	gat	gca	gtg	aca	gag	ggt	gcc	atg	cct	gct	gcc	act	ggt	aaa	3657
Gln	Asp	Ala	Val	Thr	Glu	Gly	Ala	Met	Pro	Ala	Ala	Thr	Gly	Lys	
1200					1205					1210					
gac	cag	ccc	ccc	agc	aca	ggc	aag	aag	aaa	agg	aag	agg	gta	aag	3702
Asp	Gln	Pro	Pro	Ser	Thr	Gly	Lys	Lys	Lys	Arg	Lys	Arg	Val	Lys	
1215					1220					1225					
gcc	agc	acc	cca	tcc	cag	gtg	aat	ggg	ata	act	ggg	gcc	aag	agt	3747
Ala	Ser	Thr	Pro	Ser	Gln	Val	Asn	Gly	Ile	Thr	Gly	Ala	Lys	Ser	
1230					1235					1240					
cca	gct	ccc	agt	aac	ccc	acc	cta	agc	ccc	agc	acc	cct	gcc	aag	3792
Pro	Ala	Pro	Ser	Asn	Pro	Thr	Leu	Ser	Pro	Ser	Thr	Pro	Ala	Lys	
1245					1250					1255					
acc	cca	aaa	ctg	cag	aag	aaa	aaa	gag	aag	ctg	tca	cag	gtg	aat	3837
Thr	Pro	Lys	Leu	Gln	Lys	Lys	Lys	Glu	Lys	Leu	Ser	Gln	Val	Asn	
1260					1265					1270					
gga	gcc	act	cct	gtg	tcc	ccc	ata	gag	cct	gaa	agc	aaa	aag	cat	3882
Gly	Ala	Thr	Pro	Val	Ser	Pro	Ile	Glu	Pro	Glu	Ser	Lys	Lys	His	
1275					1280					1285					
cat	cag	gag	gca	ctc	agc	aca	aag	gag	gtc	ata	aga	aag	tcc	ccc	3927
His	Gln	Glu	Ala	Leu	Ser	Thr	Lys	Glu	Val	Ile	Arg	Lys	Ser	Pro	
1290					1295					1300					
cac	ccc	cag	tct	gcc	ctg	cca	aag	aaa	aga	gca	agg	ctg	tct	ctg	3972
His	Pro	Gln	Ser	Ala	Leu	Pro	Lys	Lys	Arg	Ala	Arg	Leu	Ser	Leu	
1305					1310					1315					
gtg	agc	agg	agc	ccc	agc	ctg	tta	cag	agt	ggg	gtc	aag	aaa	agg	4017
Val	Ser	Arg	Ser	Pro	Ser	Leu	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Lys	Lys	Arg	
1320					1325					1330					
aga	gtg	gcc	agc	agg	aga	gtg	cag	aca	cct	tga	gtgtgtatag				4060

Arg Val Ala Ser Arg Arg Val Gln Thr Pro
1335 1340

tctgtttccc tgcccttagag actcctattt tttcaccaat attttaataa acaatccatg 4120

atgcta 4126

<210> 8
<211> 1344
<212> PRT
<213> Mouse

<400> 8

Met Ala Glu Met Lys Ser Pro Thr Lys Ala Glu Pro Ala Thr Pro Ala
1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Ser Asp Arg His Ser Leu Leu Glu His Ser Arg Glu
20 25 30

Phe Leu Asp Phe Phe Trp Asp Ile Ala Lys Pro Asp Gln Glu Thr Arg
35 40 45

Leu Arg Ala Thr Glu Lys Leu Leu Glu Tyr Leu Arg Thr Arg Pro Asn
50 55 60

Asp Ser Glu Met Lys Tyr Ala Leu Lys Arg Leu Ile Thr Gly Leu Gly
65 70 75 80

Val Gly Arg Glu Ala Ala Thr Ala Cys Tyr Ser Leu Ala Leu Ala Gln
85 90 95

Leu Leu Gln Ser Phe Glu Asp Ile Pro Leu Cys Asp Ile Leu Asp Gln
100 105 110

Ile Gln Glu Lys Tyr Ser Leu Gln Ala Met Asn Lys Ala Met Met Arg
115 120 125

Pro Ser Leu Phe Ala Asn Leu Phe Gly Val Leu Ala Leu Phe Gln Ser
130 135 140

Gly Arg Leu Val Lys Asp Lys Glu Ala Leu Met Lys Ser Val Gln Leu
145 150 155 160

Leu Lys Ile Leu Ser Gln His Pro Asn His Leu Gln Gly Gln Pro Ile
165 170 175

Lys Ala Leu Val Asp Ile Leu Ser Glu Val Pro Glu Ser Met Phe Gln
180 185 190

Glu Ile Leu Pro Lys Val Leu Lys Gly Asn Met Lys Val Ile Leu Arg
195 200 205

Ser Pro Lys Tyr Leu Glu Leu Phe Leu Leu Ala Lys Gln Arg Val Pro
210 215 220

Thr Lys Leu Glu Ser Leu Met Gly Ser Val Asp Leu Phe Ser Glu Asp
225 230 235 240

Asn Ile Pro Ser Leu Val Asn Ile Leu Lys Val Ala Ala Asn Ser Val
245 250 255

Lys Lys Glu His Lys Leu Pro Asn Val Ala Leu Asp Leu Leu Arg Leu
260 265 270

Ala Leu Lys Glu Ser Arg Phe Glu Leu Phe Trp Lys Lys Val Leu Glu
275 280 285

Glu Gly Leu Leu Lys Asn Pro Ser Trp Thr Ser Ser Tyr Met Cys Phe
290 295 300

Arg Leu Leu Gly Ala Ser Leu Pro Leu Leu Ser Glu Glu Gln Leu Gln
305 310 315 320

Leu Val Met Arg Gly Asp Leu Ile Arg His Phe Gly Glu Asn Met Val
325 330 335

Ile Ser Lys Pro Gln Asn Leu Phe Lys Ile Ile Pro Glu Ile Ser Thr
340 345 350

Tyr Val Gly Thr Phe Leu Glu Gly Cys Gln Asp Asp Pro Lys Arg Gln
355 360 365

Leu Thr Met Met Val Ala Phe Thr Thr Ile Thr Asn Gln Gly Leu Pro
370 375 380

Val Met Pro Thr Phe Trp Arg Val Thr Arg Phe Leu Asn Ala Glu Ala
385 390 395 400

Leu Gln Ser Tyr Val Ala Trp Leu Arg Asp Met Phe Leu Gln Pro Asp
405 410 415

Leu Asn Ser Leu Val Asp Phe Ser Thr Ala Asn Gln Lys Arg Ala Gln
420 425 430

Asp Ala Ser Leu Asn Val Pro Glu Arg Ala Val Phe Arg Leu Arg Lys
435 440 445

Trp Ile Ile His Arg Leu Val Ser Leu Val Asp His Leu His Leu Glu
450 455 460

Lys Asp Glu Ala Val Val Glu Gln Ile Ala Arg Phe Cys Leu Phe His
465 470 475 480

Ala Phe Phe Lys Thr Lys Lys Ala Thr Pro Gln Ile Pro Glu Thr Lys
485 490 495

Gln His Phe Ser Phe Pro Leu Asp Asp Arg Asn Arg Gly Val Phe Val
500 505 510

Ser Ala Phe Phe Ser Leu Leu Gln Thr Leu Ser Val Lys Phe Arg Gln
515 520 525

Thr Pro Asp Leu Ala Glu Asn Gly Lys Pro Trp Thr Tyr Arg Leu Val
530 535 540

Gln Leu Ala Asp Met Leu Leu Asn His Asn Arg Asn Val Thr Ser Val
545 550 555 560

Thr Ser Leu Thr Thr Gln Gln Arg Gln Ala Trp Asp Gln Met Met Ser
565 570 575

Thr Leu Lys Glu Leu Glu Ala Arg Ser Ser Glu Thr Arg Ala Ile Ala
580 585 590

Phe Gln His Leu Leu Leu Val Gly Leu His Ile Phe Lys Ser Pro
595 600 605

Ala Glu Ser Cys Asp Val Leu Gly Asp Ile Gln Thr Cys Ile Lys Lys
610 615 620

Ser Met Glu Gln Asn Pro Arg Arg Ser Arg Ser Arg Ala Lys Ala Ser
625 630 635 640

Gln Glu Pro Val Trp Val Glu Val Met Val Glu Ile Leu Leu Ser Leu
645 650 655

Leu Ala Gln Pro Ser Asn Leu Met Arg Gln Val Val Arg Ser Val Phe

660 665 670

Gly His Ile Cys Pro His Leu Thr Pro Arg Cys Leu Gln Leu Ile Leu
675 680 685

Ala Val Leu Ser Pro Val Thr Asn Glu Asp Glu Asp Asp Asn Val Val
690 695 700

Val Thr Asp Asp Ala Asp Glu Lys Gln Leu Gln His Gly Glu Asp Glu
705 710 715 720

Asp Ser Asp Asn Glu Asp Asn Lys Asn Ser Glu Ser Asp Met Asp Ser
725 730 735

Glu Asp Gly Glu Glu Ser Glu Glu Asp Arg Asp Lys Asp Val Asp
740 745 750

Pro Gly Phe Arg Gln Gln Leu Met Glu Val Leu Lys Ala Gly Asn Ala
755 760 765

Leu Gly Gly Val Asp Asn Glu Glu Glu Glu Leu Gly Asp Glu Ala
770 775 780

Met Met Ala Leu Asp Gln Asn Leu Ala Ser Leu Phe Lys Glu Gln Lys
785 790 795 800

Met Arg Ile Gln Ala Arg Asn Glu Glu Lys Asn Lys Leu Gln Lys Glu
805 810 815

Lys Lys Leu Arg Arg Asp Phe Gln Ile Arg Ala Leu Asp Leu Ile Glu
820 825 830

Val Leu Val Thr Lys Gln Pro Glu His Pro Leu Ile Leu Glu Leu Leu
835 840 845

Glu Pro Leu Leu Asn Val Ile Gln His Ser Met Arg Ser Lys Gly Ser
850 855 860

Thr Lys Gln Glu Gln Asp Leu Leu His Lys Thr Ala Arg Ile Phe Met
865 870 875 880

His His Leu Cys Arg Ala Arg Arg Tyr Cys His Glu Val Gly Pro Cys
885 890 895

Ala Glu Ala Leu His Ala Gln Val Glu Arg Leu Val Gln Gln Ala Gly
900 905 910

Ser Gln Ala Asp Ala Ser Val Ala Leu Tyr Tyr Phe Asn Ala Ser Leu
915 920 925

Tyr Leu Leu Arg Val Leu Lys Gly Asn Thr Asn Lys Arg His Gln Asp
930 935 940

Gly His Lys Leu His Gly Ala Asp Thr Glu Asp Ser Glu Asp Gln Ala
945 950 955 960

Ala Asn Cys Leu Asp Leu Asp Phe Val Thr Arg Val Tyr Ser Ala Ser
965 970 975

Leu Glu Ser Leu Leu Thr Lys Arg Asn Ser Ser Leu Thr Val Pro Met
980 985 990

Phe Leu Ser Leu Phe Ser Arg Tyr Pro Val Ile Cys Lys Asn Leu Leu
995 1000 1005

Pro Val Leu Ala Gln His Val Ala Gly Pro Ser Arg Pro Arg His
1010 1015 1020

Gln Ala Gln Ala Cys Leu Met Leu Gln Lys Thr Leu Ser Ala Arg
1025 1030 1035

Glu Leu Arg Val Cys Phe Glu Asp Pro Glu Trp Glu Gln Leu Ile
1040 1045 1050

Thr Gln Leu Leu Gly Lys Ala Thr Gln Thr Leu Gln Thr Leu Gly
1055 1060 1065

Glu Ala Gln Ser Lys Gly Glu His Gln Lys Glu Leu Ser Ile Leu
1070 1075 1080

Glu Leu Leu Asn Thr Leu Leu Arg Thr Val Asn His Glu Lys Leu
1085 1090 1095

Ser Val Asp Leu Thr Ala Pro Leu Gly Val Leu Gln Ser Lys Gln
1100 1105 1110

Gln Lys Leu Gln Gln Ser Leu Gln Gln Gly Asn His Ser Ser Gly
1115 1120 1125

Ser Asn Arg Leu Tyr Asp Leu Tyr Trp Gln Ala Met Arg Met Leu
1130 1135 1140

Gly Val Gln Arg Pro Lys Ser Glu Lys Lys Asn Ala Lys Asp Ile
1145 1150 1155

Pro Ser Asp Thr Gln Ser Pro Val Ser Thr Lys Arg Lys Lys Lys
1160 1165 1170

Gly Phe Leu Pro Glu Thr Lys Lys Arg Lys Lys Leu Lys Ser Glu
1175 1180 1185

Gly Thr Thr Pro Glu Lys Asn Ala Ala Ser Gln Gln Asp Ala Val
1190 1195 1200

Thr Glu Gly Ala Met Pro Ala Ala Thr Gly Lys Asp Gln Pro Pro
1205 1210 1215

Ser Thr Gly Lys Lys Arg Lys Arg Val Lys Ala Ser Thr Pro
1220 1225 1230

Ser Gln Val Asn Gly Ile Thr Gly Ala Lys Ser Pro Ala Pro Ser
1235 1240 1245

Asn Pro Thr Leu Ser Pro Ser Thr Pro Ala Lys Thr Pro Lys Leu
1250 1255 1260

Gln Lys Lys Lys Glu Lys Leu Ser Gln Val Asn Gly Ala Thr Pro
1265 1270 1275

Val Ser Pro Ile Glu Pro Glu Ser Lys Lys His His Gln Glu Ala
1280 1285 1290

Leu Ser Thr Lys Glu Val Ile Arg Lys Ser Pro His Pro Gln Ser
1295 1300 1305

Ala Leu Pro Lys Lys Arg Ala Arg Leu Ser Leu Val Ser Arg Ser
1310 1315 1320

Pro Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Lys Lys Arg Arg Val Ala Ser
1325 1330 1335

Arg Arg Val Gln Thr Pro
1340

<211> 2851

<212> DNA

<213> Mouse

<220>

<221> CDS

<222> (76)..(2349)

<223>

<400> 9

acgcgggggg aagtgcagcg tgcgtgcggt ttgggtggtc gctgtgtgcg ctccgcgtgt 60

gcagccgcgt gggcc atg ggg cgg cgg gcg cgg ggc cgg cgg ttc cag cag 111
 Met Gly Arg Arg Ala Arg Gly Arg Arg Phe Gln Gln
 1 5 10

ccg ccg cag cct gag ggc gag gaa gac gcc agc gac ggc ggc aga aag 159
 Pro Pro Gln Pro Glu Gly Glu Glu Asp Ala Ser Asp Gly Gly Arg Lys
 15 20 25

cga ggc cag gcg ggc tgg gaa ggt ggc tat ccc gag atc gta aag gag 207
 Arg Gly Gln Ala Gly Trp Glu Gly Gly Tyr Pro Glu Ile Val Lys Glu
 30 35 40

aac aag ctc ttc gag cac tac tat cag gaa ctc aag atc gtg cca gag 255
 Asn Lys Leu Phe Glu His Tyr Tyr Gln Glu Leu Lys Ile Val Pro Glu
 45 50 55 60

gga gaa tgg gac caa ttc atg gag tca ctc cga gaa cct ctc cca gcc 303
 Gly Glu Trp Asp Gln Phe Met Glu Ser Leu Arg Glu Pro Leu Pro Ala
 65 70 75

aca ctg aga atc act ggg tac aaa agc cat gcc aaa gag att ctc cat 351
 Thr Leu Arg Ile Thr Gly Tyr Lys Ser His Ala Lys Glu Ile Leu His
 80 85 90

tgc ttg aag aac aag tac ttt aag gag ttg gag gac ctg gaa gta gat 399
 Cys Leu Lys Asn Lys Tyr Phe Lys Glu Leu Glu Asp Leu Glu Val Asp
 95 100 105

gga cag aaa gtt gaa gtt cca caa cca cta agc tgg tac cct gaa gaa 447
 Gly Gln Lys Val Glu Val Pro Gln Pro Leu Ser Trp Tyr Pro Glu Glu
 110 115 120

ctt gcc tgg cat aca aac tta agt cgg aaa atc ttg agg aag tcc ccg 495

Leu Ala Trp His Thr Asn Leu Ser Arg Lys Ile Leu Arg Lys Ser Pro			
125	130	135	140
ttg ttg gca aag ttc cat cag ttc ctg gtc agc gag act gag tct gga			543
Leu Leu Ala Lys Phe His Gln Phe Leu Val Ser Glu Thr Glu Ser Gly			
145	150	155	
aac atc agc cgc cag gag gct gtc agc atg atc ccc cca ctg ctg ctc			591
Asn Ile Ser Arg Gln Glu Ala Val Ser Met Ile Pro Pro Leu Leu Leu			
160	165	170	
aac gtg gag cca cac cat aag atc tta gac atg tgt gca gcc cct gga			639
Asn Val Glu Pro His His Lys Ile Leu Asp Met Cys Ala Ala Pro Gly			
175	180	185	
tcc aag acc aca cag tta att gaa atg ttg cat gca gac atg agt gtg			687
Ser Lys Thr Thr Gln Leu Ile Glu Met Leu His Ala Asp Met Ser Val			
190	195	200	
ccc ttt cca gag gga ttt gta atc gca aat gac gtg gac aac aag cgc			735
Pro Phe Pro Glu Gly Phe Val Ile Ala Asn Asp Val Asp Asn Lys Arg			
205	210	215	220
tgc tat ctg ctc gtc cat cag gcc aaa agg ttg agc agt ccc tgc atc			783
Cys Tyr Leu Leu Val His Gln Ala Lys Arg Leu Ser Ser Pro Cys Ile			
225	230	235	
atg gtg gta aac cat gac gca tcc agc ata cct aga ctt aca gta gat			831
Met Val Val Asn His Asp Ala Ser Ser Ile Pro Arg Leu Thr Val Asp			
240	245	250	
gtg gac gga agg aaa gag att ctc ttc tat gat cga att tta tgt gat			879
Val Asp Gly Arg Lys Glu Ile Leu Phe Tyr Asp Arg Ile Leu Cys Asp			
255	260	265	
gtc cct tgc agt ggc gat ggc aca atg aga aaa aac att gat gtc tgg			927
Val Pro Cys Ser Gly Asp Gly Thr Met Arg Lys Asn Ile Asp Val Trp			
270	275	280	
aag aaa tgg aca acc tta aac agc ttg cag ctc cat ggc ctg cag ctt			975
Lys Lys Trp Thr Thr Leu Asn Ser Leu Gln Leu His Gly Leu Gln Leu			
285	290	295	300
cgg att gca act cga ggt gct gag cag ctg gcg gaa ggt ggc agg atg			1023
Arg Ile Ala Thr Arg Gly Ala Glu Gln Leu Ala Glu Gly Gly Arg Met			

305	310	315		
gtg tat tcc acg tgt tcc ttg aac ccc gtg gag gat gaa gca gtg atc Val Tyr Ser Thr Cys Ser Leu Asn Pro Val Glu Asp Glu Ala Val Ile 320	325	330	1071	
gca gct ctg cta gag aag agt gaa gga gct ctt gag ctt gct gat gtg Ala Ala Leu Leu Glu Lys Ser Glu Gly Ala Leu Glu Leu Ala Asp Val 335	340	345	1119	
tct gct gag ttg cca gga ctg aag tgg atg cct gga gtc tca cag tgg Ser Ala Glu Leu Pro Gly Leu Lys Trp Met Pro Gly Val Ser Gln Trp 350	355	360	1167	
aag gtc atg act aga gac ggg cag tgg ttt gca gac tgg cat gag gtt Lys Val Met Thr Arg Asp Gly Gln Trp Phe Ala Asp Trp His Glu Val 365	370	375	380	1215
ccc cag ggc agg cat aca caa atc cga cct acc atg ttc cca cca acg Pro Gln Gly Arg His Thr Gln Ile Arg Pro Thr Met Phe Pro Pro Thr 385	390	395	1263	
gac ctg gag aag cta cag gca atg cat cta gag cga tgc ctt cga atc Asp Leu Glu Lys Leu Gln Ala Met His Leu Glu Arg Cys Leu Arg Ile 400	405	410	1311	
ctg ccc cat cat cag aat act gga ggg ttc ttt gtg gca gta ttg gtc Leu Pro His His Gln Asn Thr Gly Gly Phe Phe Val Ala Val Leu Val 415	420	425	1359	
aag aaa gca cca atg ccg tgg aac aaa cgt cag ccc aag gtc cag aat Lys Lys Ala Pro Met Pro Trp Asn Lys Arg Gln Pro Lys Val Gln Asn 430	435	440	1407	
aaa tct gca gaa gcc aga gaa ccc agg gta tcc agc cat gtg gct gcc Lys Ser Ala Glu Ala Arg Glu Pro Arg Val Ser Ser His Val Ala Ala 445	450	455	460	1455
aca gag gga aat ccc agt gac cag tct gag ctg gaa agt cag atg ata Thr Glu Gly Asn Pro Ser Asp Gln Ser Glu Leu Glu Ser Gln Met Ile 465	470	475	1503	
act gga gct ggt gac tta gaa aca gct cac aac act gag aat aca gag Thr Gly Ala Gly Asp Leu Glu Thr Ala His Asn Thr Glu Asn Thr Glu 480	485	490	1551	

agc aat gag aag aaa gat ggc gtg tgt ggc cct cct cca tca aag aaa Ser Asn Glu Lys Lys Asp Gly Val Cys Gly Pro Pro Pro Ser Lys Lys	495 500 505	1599
atg aag ttg ttt gga ttt aaa gaa gat cca ttt gta ttc att cct gaa Met Lys Leu Phe Gly Phe Lys Glu Asp Pro Phe Val Phe Ile Pro Glu	510 515 520	1647
gat gat cct tta ttt cca cct att gag aag ttt tat gcc ttg gat cct Asp Asp Pro Leu Phe Pro Pro Ile Glu Lys Phe Tyr Ala Leu Asp Pro	525 530 535	1695
tca ttc ccg agg atg aat ctg tta acc cga acc aca gaa gga aag aag Ser Phe Pro Arg Met Asn Leu Leu Thr Arg Thr Thr Glu Gly Lys Lys	545 550 555	1743
cgg cag ctt tat atg gtc tcc aag gag ctg agg aat gta ctg ctg aac Arg Gln Leu Tyr Met Val Ser Lys Glu Leu Arg Asn Val Leu Leu Asn	560 565 570	1791
aac agc gag aag atg aag gtc att aac act ggg ata aaa gtc tgg tgt Asn Ser Glu Lys Met Lys Val Ile Asn Thr Gly Ile Lys Val Trp Cys	575 580 585	1839
cga aat aac agt ggt gaa gaa ttc gat tgt gca ttc cgt ttg gca cag Arg Asn Asn Ser Gly Glu Glu Phe Asp Cys Ala Phe Arg Leu Ala Gln	590 595 600	1887
gag gga ata tat aca ttg tat cca ttt atc aat tca aga atc atc act Glu Gly Ile Tyr Thr Leu Tyr Pro Phe Ile Asn Ser Arg Ile Ile Thr	605 610 615	1935
gta tca atg gaa gac gtg aag aca ctg ttg acc cag gag aac cca ttc Val Ser Met Glu Asp Val Lys Thr Leu Leu Thr Gln Glu Asn Pro Phe	625 630 635	1983
ttt aga aaa ctg agc agt gag gcc tac agt caa gtc aag gac ctc gca Phe Arg Lys Leu Ser Ser Glu Ala Tyr Ser Gln Val Lys Asp Leu Ala	640 645 650	2031
aag gga agt gtt gtg ctg aag tat gag cca gat tct gcg aat cca gac Lys Gly Ser Val Val Leu Lys Tyr Glu Pro Asp Ser Ala Asn Pro Asp	655 660 665	2079

acc ctc cag tgc ccc atc gtg ctg tgt ggg tgg cgg gga aag gcc tct	2127
Thr Leu Gln Cys Pro Ile Val Leu Cys Gly Trp Arg Gly Lys Ala Ser	
670 675 680	
att cga act ttt gtg ccc aaa aat gag cgg ctt cat tat ctc agg atg	2175
Ile Arg Thr Phe Val Pro Lys Asn Glu Arg Leu His Tyr Leu Arg Met	
685 690 695 700	
atg ggt ctg gag gta ctg gga gaa aag aag aaa gag gga gtc att ctt	2223
Met Gly Leu Glu Val Leu Gly Glu Lys Lys Glu Gly Val Ile Leu	
705 710 715	
acc aat gag aat gct gcc agc cca gag cag cct gga gat gag gat gcc	2271
Thr Asn Glu Asn Ala Ala Ser Pro Glu Gln Pro Gly Asp Glu Asp Ala	
720 725 730	
aag cag aca gca caa gac ccc tgc gtc cca gac tcc gtc cct ggc tgt	2319
Lys Gln Thr Ala Gln Asp Pro Cys Val Pro Asp Ser Val Pro Gly Cys	
735 740 745	
gat gca gct gca gct gag cca tcc cgg tga aggagtcttc acacaatgaa	2369
Asp Ala Ala Ala Glu Pro Ser Arg	
750 755	
tttgttaccat ccgttgttgg agatcaaacc tagaatgtcc ttagccaggg acctggaaat	2429
gagtggtggc cacagtctgt taggagtcgc tttgcagag tggatacatg ttctgttgt	2489
taaaggctaa cagccttgc agaagttcag atccctgtt ggccagtatt gacctgtct	2549
tctaaaacga cagaaaaagt ctacaagtct ttgggaagca gctctatcta tctatgctt	2609
aatactttct ggactgcaca ccagtgtgct gtgcagtcat gctgacactg aggtctcagg	2669
tgacttctgt gccttgtga taaagggtga gataagccat ctcagaggga aggctggta	2729
atcatgacag cagtttggg gacccttgt gcttatcctg gagttttt aagtgggtg	2789
gagattgctt gggcatgaa ataaagagct attatgatca tgaaaaaaaaaaaaaaaaa	2849
aa	2851

<210> 10
<211> 757

<212> PRT

<213> Mouse

<400> 10

Met Gly Arg Arg Ala Arg Gly Arg Arg Phe Gln Gln Pro Pro Gln Pro
1 5 10 15

Glu Gly Glu Glu Asp Ala Ser Asp Gly Gly Arg Lys Arg Gly Gln Ala
20 25 30

Gly Trp Glu Gly Gly Tyr Pro Glu Ile Val Lys Glu Asn Lys Leu Phe
35 40 45

Glu His Tyr Tyr Gln Glu Leu Lys Ile Val Pro Glu Gly Glu Trp Asp
50 55 60

Gln Phe Met Glu Ser Leu Arg Glu Pro Leu Pro Ala Thr Leu Arg Ile
65 70 75 80

Thr Gly Tyr Lys Ser His Ala Lys Glu Ile Leu His Cys Leu Lys Asn
85 90 95

Lys Tyr Phe Lys Glu Leu Glu Asp Leu Glu Val Asp Gly Gln Lys Val
100 105 110

Glu Val Pro Gln Pro Leu Ser Trp Tyr Pro Glu Glu Leu Ala Trp His
115 120 125

Thr Asn Leu Ser Arg Lys Ile Leu Arg Lys Ser Pro Leu Leu Ala Lys
130 135 140

Phe His Gln Phe Leu Val Ser Glu Thr Glu Ser Gly Asn Ile Ser Arg
145 150 155 160

Gln Glu Ala Val Ser Met Ile Pro Pro Leu Leu Leu Asn Val Glu Pro
165 170 175

His His Lys Ile Leu Asp Met Cys Ala Ala Pro Gly Ser Lys Thr Thr
180 185 190

Gln Leu Ile Glu Met Leu His Ala Asp Met Ser Val Pro Phe Pro Glu
195 200 205

Gly Phe Val Ile Ala Asn Asp Val Asp Asn Lys Arg Cys Tyr Leu Leu
210 215 220

Val His Gln Ala Lys Arg Leu Ser Ser Pro Cys Ile Met Val Val Asn
225 230 235 240

His Asp Ala Ser Ser Ile Pro Arg Leu Thr Val Asp Val Asp Gly Arg
245 250 255

Lys Glu Ile Leu Phe Tyr Asp Arg Ile Leu Cys Asp Val Pro Cys Ser
260 265 270

Gly Asp Gly Thr Met Arg Lys Asn Ile Asp Val Trp Lys Lys Trp Thr
275 280 285

Thr Leu Asn Ser Leu Gln Leu His Gly Leu Gln Leu Arg Ile Ala Thr
290 295 300

Arg Gly Ala Glu Gln Leu Ala Glu Gly Gly Arg Met Val Tyr Ser Thr
305 310 315 320

Cys Ser Leu Asn Pro Val Glu Asp Glu Ala Val Ile Ala Ala Leu Leu
325 330 335

Glu Lys Ser Glu Gly Ala Leu Glu Leu Ala Asp Val Ser Ala Glu Leu

340 345 350

Pro Gly Leu Lys Trp Met Pro Gly Val Ser Gln Trp Lys Val Met Thr
355 360 365

Arg Asp Gly Gln Trp Phe Ala Asp Trp His Glu Val Pro Gln Gly Arg
370 375 380

His Thr Gln Ile Arg Pro Thr Met Phe Pro Pro Thr Asp Leu Glu Lys
385 390 395 400

Leu Gln Ala Met His Leu Glu Arg Cys Leu Arg Ile Leu Pro His His
405 410 415

Gln Asn Thr Gly Gly Phe Phe Val Ala Val Leu Val Lys Lys Ala Pro
420 425 430

Met Pro Trp Asn Lys Arg Gln Pro Lys Val Gln Asn Lys Ser Ala Glu
435 440 445

Ala Arg Glu Pro Arg Val Ser Ser His Val Ala Ala Thr Glu Gly Asn
450 455 460

Pro Ser Asp Gln Ser Glu Leu Glu Ser Gln Met Ile Thr Gly Ala Gly
465 470 475 480

Asp Leu Glu Thr Ala His Asn Thr Glu Asn Thr Glu Ser Asn Glu Lys
485 490 495

Lys Asp Gly Val Cys Gly Pro Pro Pro Ser Lys Lys Met Lys Leu Phe
500 505 510

Gly Phe Lys Glu Asp Pro Phe Val Phe Ile Pro Glu Asp Asp Pro Leu
515 520 525

Phe Pro Pro Ile Glu Lys Phe Tyr Ala Leu Asp Pro Ser Phe Pro Arg
530 535 540

Met Asn Leu Leu Thr Arg Thr Thr Glu Gly Lys Lys Arg Gln Leu Tyr
545 550 555 560

Met Val Ser Lys Glu Leu Arg Asn Val Leu Leu Asn Asn Ser Glu Lys
565 570 575

Met Lys Val Ile Asn Thr Gly Ile Lys Val Trp Cys Arg Asn Asn Ser
580 585 590

Gly Glu Glu Phe Asp Cys Ala Phe Arg Leu Ala Gln Glu Gly Ile Tyr
595 600 605

Thr Leu Tyr Pro Phe Ile Asn Ser Arg Ile Ile Thr Val Ser Met Glu
610 615 620

Asp Val Lys Thr Leu Leu Thr Gln Glu Asn Pro Phe Phe Arg Lys Leu
625 630 635 640

Ser Ser Glu Ala Tyr Ser Gln Val Lys Asp Leu Ala Lys Gly Ser Val
645 650 655

Val Leu Lys Tyr Glu Pro Asp Ser Ala Asn Pro Asp Thr Leu Gln Cys
660 665 670

Pro Ile Val Leu Cys Gly Trp Arg Gly Lys Ala Ser Ile Arg Thr Phe
675 680 685

Val Pro Lys Asn Glu Arg Leu His Tyr Leu Arg Met Met Gly Leu Glu
690 695 700

Val Leu Gly Glu Lys Lys Glu Gly Val Ile Leu Thr Asn Glu Asn
 705 710 715 720

Ala Ala Ser Pro Glu Gln Pro Gly Asp Glu Asp Ala Lys Gln Thr Ala
 725 730 735

Gln Asp Pro Cys Val Pro Asp Ser Val Pro Gly Cys Asp Ala Ala Ala
 740 745 750

Ala Glu Pro Ser Arg
 755

<210> 11
 <211> 1695
 <212> DNA
 <213> Mouse

<220>
 <221> CDS
 <222> (14)...(1234)
 <223>

<400> 11
 acttaaggct gcc atg ggg ccc agt gct cct ctg ctg ctc ttc ttt 49
 Met Gly Pro Ser Ala Pro Leu Leu Leu Phe Phe
 1 5 10

ttg tca tgg acg gga ccc ctt cag gga cag cag cac cac ctt gtg gag 97
 Leu Ser Trp Thr Gly Pro Leu Gln Gly Gln Gln His His Leu Val Glu
 15 20 25

tac atg gaa cgc cga cta gct gcc tta gag gaa cgg ctg gcc caa tgc 145
 Tyr Met Glu Arg Arg Leu Ala Ala Leu Glu Glu Arg Leu Ala Gln Cys
 30 35 40

cag gat cag agt agt cgg cat gct gcc gag ctt cgg gac ttc aaa aac 193
 Gln Asp Gln Ser Ser Arg His Ala Ala Glu Leu Arg Asp Phe Lys Asn
 45 50 55 60

aag atg ttg cct ctc ctg gag gtg gca gag aag gag cgg gag acc ctc 241

Lys Met Leu Pro Leu Leu Glu Val Ala Glu Lys Glu Arg Thr Leu			
65	70	75	
aga act gaa gca gac tcc atc tca gga aga gtg gac cgt ctt gaa agg			289
Arg Thr Glu Ala Asp Ser Ile Ser Gly Arg Val Asp Arg Leu Glu Arg			
80	85	90	
gag gta gac tat ctg gag aca cag aac cca gct ttg ccc tgt gta gag			337
Glu Val Asp Tyr Leu Glu Thr Gln Asn Pro Ala Leu Pro Cys Val Glu			
95	100	105	
ctg gat gag aag gtg act gga ggt cct gga gcc aaa ggc aag ggc cga			385
Leu Asp Glu Lys Val Thr Gly Gly Pro Gly Ala Lys Gly Lys Gly Arg			
110	115	120	
aga aat gag aaa tac gat atg gtg acg gac tgt agc tac aca gtc gct			433
Arg Asn Glu Lys Tyr Asp Met Val Thr Asp Cys Ser Tyr Thr Val Ala			
125	130	135	140
cag gtg agg tca atg aag atc ctg aag cgg ttt ggt ggt tca gct ggc			481
Gin Val Arg Ser Met Lys Ile Leu Lys Arg Phe Gly Gly Ser Ala Gly			
145	150	155	
cta tgg acc aag gat ccg ctg ggg cca gca gag aag atc tac gtg tta			529
Leu Trp Thr Lys Asp Pro Leu Gly Pro Ala Glu Lys Ile Tyr Val Leu			
160	165	170	
gac ggc acc cag aac gac acg gct ttt gtc ttc cca agg ctg cgt gac			577
Asp Gly Thr Gln Asn Asp Thr Ala Phe Val Phe Pro Arg Leu Arg Asp			
175	180	185	
ttc acc ctt gcc atg gct gcc cgg aaa gct tcc cga att cgg gtg ccc			625
Phe Thr Leu Ala Met Ala Ala Arg Lys Ala Ser Arg Ile Arg Val Pro			
190	195	200	
ttc ccc tgg gta ggc acg ggg cag ctg gtg tac ggt ggc ttc ctt tat			673
Phe Pro Trp Val Gly Thr Gly Gln Leu Val Tyr Gly Gly Phe Leu Tyr			
205	210	215	220
tat gct cga agg cct cct gga gga cct gga ggg ggt ggt gaa ttg gag			721
Tyr Ala Arg Arg Pro Pro Gly Gly Pro Gly Gly Glu Leu Glu			
225	230	235	
aac act ctg cag ctg atc aaa ttt cac ttg gca aac cga aca gtg gtg			769
Asn Thr Leu Gln Leu Ile Lys Phe His Leu Ala Asn Arg Thr Val Val			

240	245	250	
gat agc tca gtg ttc cct gca gag agc ctg ata ccc ccc tac ggc ctg Asp Ser Ser Val Phe Pro Ala Glu Ser Leu Ile Pro Pro Tyr Gly Leu			817
255	260	265	
aca gca gat aca tat atc gac ctg gca gct gat gag gag ggc ctg tgg Thr Ala Asp Thr Tyr Ile Asp Leu Ala Ala Asp Glu Glu Gly Leu Trp			865
270	275	280	
gct gtc tat gcc act cga gat gat gac agg cat ttg tgt cta gcc aag Ala Val Tyr Ala Thr Arg Asp Asp Asp Arg His Leu Cys Leu Ala Lys			913
285	290	295	300
tta gac cca cag aca ctt gac aca gag cag cag tgg gac aca cca tgt Leu Asp Pro Gln Thr Leu Asp Thr Glu Gln Gln Trp Asp Thr Pro Cys			961
305	310	315	
ccc aga gag aac gca gag gct gcg ttt gtc atc tgt ggg acc ctc tac Pro Arg Glu Asn Ala Glu Ala Ala Phe Val Ile Cys Gly Thr Leu Tyr			1009
320	325	330	
gtt gtc tat aac acc cgc cct gcc agt agg gct cgt att cag tgt tcc Val Val Tyr Asn Thr Arg Pro Ala Ser Arg Ala Arg Ile Gln Cys Ser			1057
335	340	345	
ttc gat gcc agt ggt act ctc gcc cct gaa agg gca gca ctc tcc tat Phe Asp Ala Ser Gly Thr Leu Ala Pro Glu Arg Ala Ala Leu Ser Tyr			1105
350	355	360	
ttt cca cgc cga tat ggt gcc cat gcc agc ctt cgc tat aac ccc cgt Phe Pro Arg Arg Tyr Gly Ala His Ala Ser Leu Arg Tyr Asn Pro Arg			1153
365	370	375	380
gag cgc cag ctg tat gcc tgg gat gat ggc tat cag att gtc tac aaa Glu Arg Gln Leu Tyr Ala Trp Asp Asp Gly Tyr Gln Ile Val Tyr Lys			1201
385	390	395	
ttg gag atg aag aag aag gag gag gaa gtt taa gcagctagcc ttgtgcttt Leu Glu Met Lys Lys Glu Glu Glu Val			1254
400	405		
gattcttatg cccagacatt tatattcctg tgagctctcc tgcatcatt cttcaaaac			1314
gaaggccagt ggtggtagct catataccct aatttctaaa ggacaaccaa attctcaagc			1374

ccctctgttt tatgcagaac tccagatcct gggtagcatt tttagaactga acagcaaaca 1434
aacaccctaa atcttcactc ctgccctatg tccacaaaagt ttagttccaa actcagagcc 1494
ctgtcctttg gagagggtca accccagaca gcaggcgaca gcattcttgc cctcagtagt 1554
accgaaggga gagaacttag agacaaagct gccctccctc cttccccct ccagtgttagg 1614
ggagaatggg gctttccccca catcacttg tatggtaaca gtttgcatta aaaggaaaac 1674
ccacaaaaaaaaaaaaaaa a 1695

<210> 12
<211> 406
<212> PRT
<213> Mouse

<400> 12

Met Gly Pro Ser Ala Pro Leu Leu Leu Phe Phe Leu Ser Trp Thr
1 5 10 15

Gly Pro Leu Gln Gly Gln Gln His His Leu Val Glu Tyr Met Glu Arg
20 25 30

Arg Leu Ala Ala Leu Glu Glu Arg Leu Ala Gln Cys Gln Asp Gln Ser
35 40 45

Ser Arg His Ala Ala Glu Leu Arg Asp Phe Lys Asn Lys Met Leu Pro
50 55 60

Leu Leu Glu Val Ala Glu Lys Glu Arg Glu Thr Leu Arg Thr Glu Ala
65 70 75 80

Asp Ser Ile Ser Gly Arg Val Asp Arg Leu Glu Arg Glu Val Asp Tyr
85 90 95

Leu Glu Thr Gln Asn Pro Ala Leu Pro Cys Val Glu Leu Asp Glu Lys
100 105 110

Val Thr Gly Gly Pro Gly Ala Lys Gly Lys Gly Arg Arg Asn Glu Lys
115 120 125

Tyr Asp Met Val Thr Asp Cys Ser Tyr Thr Val Ala Gln Val Arg Ser
130 135 140

Met Lys Ile Leu Lys Arg Phe Gly Gly Ser Ala Gly Leu Trp Thr Lys
145 150 155 160

Asp Pro Leu Gly Pro Ala Glu Lys Ile Tyr Val Leu Asp Gly Thr Gln
165 170 175

Asn Asp Thr Ala Phe Val Phe Pro Arg Leu Arg Asp Phe Thr Leu Ala
180 185 190

Met Ala Ala Arg Lys Ala Ser Arg Ile Arg Val Pro Phe Pro Trp Val
195 200 205

Gly Thr Gly Gln Leu Val Tyr Gly Gly Phe Leu Tyr Tyr Ala Arg Arg
210 215 220

Pro Pro Gly Gly Pro Gly Gly Glu Leu Glu Asn Thr Leu Gln
225 230 235 240

Leu Ile Lys Phe His Leu Ala Asn Arg Thr Val Val Asp Ser Ser Val
245 250 255

Phe Pro Ala Glu Ser Leu Ile Pro Pro Tyr Gly Leu Thr Ala Asp Thr
260 265 270

Tyr Ile Asp Leu Ala Ala Asp Glu Glu Gly Leu Trp Ala Val Tyr Ala

275

280

285

Thr Arg Asp Asp Asp Arg His Leu Cys Leu Ala Lys Leu Asp Pro Gln
290 295 300

Thr Leu Asp Thr Glu Gln Gln Trp Asp Thr Pro Cys Pro Arg Glu Asn
305 310 315 320

Ala Glu Ala Ala Phe Val Ile Cys Gly Thr Leu Tyr Val Val Tyr Asn
325 330 335

Thr Arg Pro Ala Ser Arg Ala Arg Ile Gln Cys Ser Phe Asp Ala Ser
340 345 350

Gly Thr Leu Ala Pro Glu Arg Ala Ala Leu Ser Tyr Phe Pro Arg Arg
355 360 365

Tyr Gly Ala His Ala Ser Leu Arg Tyr Asn Pro Arg Glu Arg Gln Leu
370 375 380

Tyr Ala Trp Asp Asp Gly Tyr Gln Ile Val Tyr Lys Leu Glu Met Lys
385 390 395 400

Lys Lys Glu Glu Glu Val
405

<210> 13
<211> 1610
<212> DNA
<213> Mouse

<220>
<221> CDS
<222> (48)..(1193)
<223>

<400> 13

gctgggtact aggagaagcc atcatgcaca cctctactga agccagg atg ggc atg		56
	Met Gly Met	
	1	
agg gcg gca ctg aca ggc ttt gcg gtc ctg atg ctg ctc cag agc tgc		104
Arg Ala Ala Leu Thr Gly Phe Ala Val Leu Met Leu Leu Gln Ser Cys		
5	10	15
tct gcg tac aag ctg gtc tgc tac ttc acc agc tgg tcc cag tac cgg		152
Ser Ala Tyr Lys Leu Val Cys Tyr Phe Thr Ser Trp Ser Gln Tyr Arg		
20	25	30
gaa ggc gtt gga agc ttc tta cca gac gcc atc caa cct ttc ctg tgc		200
Glu Gly Val Gly Ser Phe Leu Pro Asp Ala Ile Gln Pro Phe Leu Cys		
40	45	50
acc cac atc atc tac agc ttt gcc aac atc agc agc aac atg ctt		248
Thr His Ile Ile Tyr Ser Phe Ala Asn Ile Ser Ser Asp Asn Met Leu		
55	60	65
agc aca tgg gag tgg aat gac gag tcg aac tat gac aag ctg aat aaa		296
Ser Thr Trp Glu Trp Asn Asp Glu Ser Asn Tyr Asp Lys Leu Asn Lys		
70	75	80
ctg aag acc aga aac acc aac ctg aag acc ctc ctg tct gtt gga ggg		344
Leu Lys Thr Arg Asn Thr Asn Leu Lys Thr Leu Leu Ser Val Gly Gly		
85	90	95
tgg aaa ttt ggc gaa aaa aga ttt tcc gag att gcc tcc aac act gag		392
Trp Lys Phe Gly Glu Lys Arg Phe Ser Glu Ile Ala Ser Asn Thr Glu		
100	105	110
aga cgc act gct ttc gtc cggtcg gta gcc ccg ttc ctg cgt tct tat		440
Arg Arg Thr Ala Phe Val Arg Ser Val Ala Pro Phe Leu Arg Ser Tyr		
120	125	130
ggc ttt gat ggg ctg gat ctc gcc tgg ctc tac cct cgc tta aga gac		488
Gly Phe Asp Gly Leu Asp Leu Ala Trp Leu Tyr Pro Arg Leu Arg Asp		
135	140	145
aag cag tat ttc tcc acc ctg atc aag gaa ctg aat gcg gaa ttc aca		536
Lys Gln Tyr Phe Ser Thr Leu Ile Lys Glu Leu Asn Ala Glu Phe Thr		
150	155	160

aag gag gtc cag cca ggc aga gag aaa ctc ctg ctc agc gca gct ttg		584
Lys Glu Val Gln Pro Gly Arg Glu Lys Leu Leu Leu Ser Ala Ala Leu		
165	170	175
tca gca gga aag gtg gcc att gac act ggc tat gac atc gcc cag ata		632
Ser Ala Gly Lys Val Ala Ile Asp Thr Gly Tyr Asp Ile Ala Gln Ile		
180	185	190
195		
gcc caa cac ctg gat ttt atc aat ctc atg acc tac gat ttc cat gga		680
Ala Gln His Leu Asp Phe Ile Asn Leu Met Thr Tyr Asp Phe His Gly		
200	205	210
gtc tgg cgc caa atc aca ggc cat cac agc ccc ctc ttc caa ggc cag		728
Val Trp Arg Gln Ile Thr Gly His His Ser Pro Leu Phe Gln Gly Gln		
215	220	225
aag gac act agg ttt gac aga tac agc aat gtg aac tat gcc gtg cag		776
Lys Asp Thr Arg Phe Asp Arg Tyr Ser Asn Val Asn Tyr Ala Val Gln		
230	235	240
tac atg ata cgt ctg gga gcc cag gcc agc aag cta ctg atg ggc atc		824
Tyr Met Ile Arg Leu Gly Ala Gln Ala Ser Lys Leu Leu Met Gly Ile		
245	250	255
ccc acc ttt ggg aag agc ttc act ctg gca tct tct gaa aat cag ttg		872
Pro Thr Phe Gly Lys Ser Phe Thr Leu Ala Ser Ser Glu Asn Gln Leu		
260	265	270
275		
gga gct cca atc tca ggg gaa gga tta cca ggc cgg ttc acc aag gag		920
Gly Ala Pro Ile Ser Gly Glu Gly Leu Pro Gly Arg Phe Thr Lys Glu		
280	285	290
gca ggg acc ctg gcc tac tac gag ata tgc gac ttc ctc aaa gga gct		968
Ala Gly Thr Leu Ala Tyr Tyr Glu Ile Cys Asp Phe Leu Lys Gly Ala		
295	300	305
gaa gta cat cga ctc tcc aac gag aag gtt ccc ttc gct acc aag ggc		1016
Glu Val His Arg Leu Ser Asn Glu Lys Val Pro Phe Ala Thr Lys Gly		
310	315	320
aac cag tgg gtg ggg tat gag gac aag gag agt gtc aaa aac aag gtt		1064
Asn Gln Trp Val Gly Tyr Glu Asp Lys Glu Ser Val Lys Asn Lys Val		
325	330	335
ggg ttc ctg aag gag aag aag ctg gca gga gcc atg gtg tgg gca ctg		1112

Gly Phe Leu Lys Glu Lys Lys Leu Ala Gly Ala Met Val Trp Ala Leu				
340	345	350	355	
gat ttg gat gat ttc cag ggc acc tgt cag ccg aag gaa ttc ttc ccg				1160
Asp Leu Asp Asp Phe Gln Gly Thr Cys Gln Pro Lys Glu Phe Pro				
360	365	370		
ctc acc aac gcc atc aag gat gcc ctg gct tag ctcccccctt cccatatgg				1213
Leu Thr Asn Ala Ile Lys Asp Ala Leu Ala				
375	380			
accccccactc tctggccagg agtttaatct cttgcaatgt taagtcccc aactgagcct				1273
cagtttctcc ttcccttggc acctgtgtaa ggggccacag caggctcagc tatggagaac				1333
agggaaactag ggttaggacga tggtggggtt gtgagagtca cagtgtgagc agatacacaa				1393
ccctgttaag gaatgcaa at tctcagactc taacctccct ttacccagcc tgaccaaagg				1453
acaccacttg gatcaagtag gcaaataatct tacaggattg agggaccata ctaattatac				1513
cctctgcaaa gcccaacttg aatccttccc ttaggaactt aatcgcccc cttcccttcc				1573
cctaattcca cagctgttca ataaagcgcc agaacct				1610

<210> 14
<211> 381
<212> PRT
<213> Mouse

<400> 14

Met Gly Met Arg Ala Ala Leu Thr Gly Phe Ala Val Leu Met Leu Leu			
1	5	10	15

Gln Ser Cys Ser Ala Tyr Lys Leu Val Cys Tyr Phe Thr Ser Trp Ser			
20	25	30	

Gln Tyr Arg Glu Gly Val Gly Ser Phe Leu Pro Asp Ala Ile Gln Pro			
35	40	45	

Phe Leu Cys Thr His Ile Ile Tyr Ser Phe Ala Asn Ile Ser Ser Asp
50 55 60

Asn Met Leu Ser Thr Trp Glu Trp Asn Asp Glu Ser Asn Tyr Asp Lys
65 70 75 80

Leu Asn Lys Leu Lys Thr Arg Asn Thr Asn Leu Lys Thr Leu Leu Ser
85 90 95

Val Gly Gly Trp Lys Phe Gly Glu Lys Arg Phe Ser Glu Ile Ala Ser
100 105 110

Asn Thr Glu Arg Arg Thr Ala Phe Val Arg Ser Val Ala Pro Phe Leu
115 120 125

Arg Ser Tyr Gly Phe Asp Gly Leu Asp Leu Ala Trp Leu Tyr Pro Arg
130 135 140

Leu Arg Asp Lys Gln Tyr Phe Ser Thr Leu Ile Lys Glu Leu Asn Ala
145 150 155 160

Glu Phe Thr Lys Glu Val Gln Pro Gly Arg Glu Lys Leu Leu Ser
165 170 175

Ala Ala Leu Ser Ala Gly Lys Val Ala Ile Asp Thr Gly Tyr Asp Ile
180 185 190

Ala Gln Ile Ala Gln His Leu Asp Phe Ile Asn Leu Met Thr Tyr Asp
195 200 205

Phe His Gly Val Trp Arg Gln Ile Thr Gly His His Ser Pro Leu Phe
210 215 220

Gln Gly Gln Lys Asp Thr Arg Phe Asp Arg Tyr Ser Asn Val Asn Tyr

225 230 235 240

Ala Val Gln Tyr Met Ile Arg Leu Gly Ala Gln Ala Ser Lys Leu Leu
245 250 255

Met Gly Ile Pro Thr Phe Gly Lys Ser Phe Thr Leu Ala Ser Ser Glu
260 265 270

Asn Gln Leu Gly Ala Pro Ile Ser Gly Glu Gly Leu Pro Gly Arg Phe
275 280 285

Thr Lys Glu Ala Gly Thr Leu Ala Tyr Tyr Glu Ile Cys Asp Phe Leu
290 295 300

Lys Gly Ala Glu Val His Arg Leu Ser Asn Glu Lys Val Pro Phe Ala
305 310 315 320

Thr Lys Gly Asn Gln Trp Val Gly Tyr Glu Asp Lys Glu Ser Val Lys
325 330 335

Asn Lys Val Gly Phe Leu Lys Glu Lys Lys Leu Ala Gly Ala Met Val
340 345 350

Trp Ala Leu Asp Leu Asp Asp Phe Gln Gly Thr Cys Gln Pro Lys Glu
355 360 365

Phe Phe Pro Leu Thr Asn Ala Ile Lys Asp Ala Leu Ala
370 375 380

<210> 15

<211> 2002

<212> DNA

<213> Mouse

<220>

<221> CDS

<222> (178)..(1689)

<223>

<400> 15

gaattccgga agggggctct gaccgttcc gagcgccaaac gcagcctctg tagcccgaa 60

gtcttcgtcg cttgctccgg gctctgaagt ccggggccac caggggccgc agcgctgggg 120

ggtcggtcta gctgcgagga tccgggtcgc ccacgaagcg aagggcgggc gcccagg 177

atg gga tgc gtg aag tcc agg ttc ctc cga gat gga agc aag gcc tca 225
Met Gly Cys Val Lys Ser Arg Phe Leu Arg Asp Gly Ser Lys Ala Ser
1 5 10 15aaa aca gag cca agt gcc aat cag aag ggc cct gtg tat gtg ccg gat 273
Lys Thr Glu Pro Ser Ala Asn Gln Lys Gly Pro Val Tyr Val Pro Asp
20 25 30ccc acg tcc tcc agc aag ctg gga cca aac aac agc aac agc atg ccc 321
Pro Thr Ser Ser Lys Leu Gly Pro Asn Asn Ser Asn Ser Met Pro
35 40 45cca ggg ttt gtg gag ggc tct gag gat acc att gtg gtc gca ctg tac 369
Pro Gly Phe Val Glu Gly Ser Glu Asp Thr Ile Val Val Ala Leu Tyr
50 55 60gac tat gag gct att cac cgt gaa gac ctc agc ttc cag aag gga gac 417
Asp Tyr Glu Ala Ile His Arg Glu Asp Leu Ser Phe Gln Lys Gly Asp
65 70 75 80cag atg gtg gtt ctg gag gag gct ggg gag tgg tgg aag gca cgg tcc 465
Gln Met Val Val Leu Glu Ala Gly Glu Trp Trp Lys Ala Arg Ser
85 90 95ctg gct acc aag aag gaa ggc tac atc cca agc aac tat gtg gct cga 513
Leu Ala Thr Lys Lys Glu Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Tyr Val Ala Arg
100 105 110gtt aac tct ttg gag aca gaa gag tgg ttc ttc aag ggg atc agc cgg 561
Val Asn Ser Leu Glu Thr Glu Glu Trp Phe Phe Lys Gly Ile Ser Arg
115 120 125aag gat gca gag cgc cac ctc ctg gct cca ggc aac atg ctg ggc tcc 609
Lys Asp Ala Glu Arg His Leu Leu Ala Pro Gly Asn Met Leu Gly Ser

130	135	140	
ttc atg atc cgg gac agt gag acc acc aaa ggg agc tac tcg ttg tct Phe Met Ile Arg Asp Ser Glu Thr Thr Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Ser			657
145	150	155	160
gtt cga gac ttt gac ccc cag cac gga gac acc gtg aag cac tat aag Val Arg Asp Phe Asp Pro Gln His Gly Asp Thr Val Lys His Tyr Lys			705
165	170		175
atc cgg acg ctg gac agt gga ggc ttc tac atc tct cca agg agc acc Ile Arg Thr Leu Asp Ser Gly Gly Phe Tyr Ile Ser Pro Arg Ser Thr			753
180	185	190	
ttc agc agc ctg cag gaa ctc gtg ctc cac tac aag aag ggg aag gat Phe Ser Ser Leu Gln Glu Leu Val Leu His Tyr Lys Lys Gly Lys Asp			801
195	200	205	
ggg ctc tgc cag aag ctg tca gtg ccc tgt gtg tct ccc aaa ccc cag Gly Leu Cys Gln Lys Leu Ser Val Pro Cys Val Ser Pro Lys Pro Gln			849
210	215	220	
aag cca tgg gag aaa gat gct tgg gag att cct cga gaa tcc ctc cag Lys Pro Trp Glu Lys Asp Ala Trp Glu Ile Pro Arg Glu Ser Leu Gln			897
225	230	235	240
atg gag aag aaa ctt gga gct ggg cag ttt gga gaa gtg tgg atg gcc Met Glu Lys Leu Gly Ala Gly Gln Phe Gly Glu Val Trp Met Ala			945
245	250		255
acc tac aac aag cac acc aaa gtg gcg gtg aag aca atg aag cca ggg Thr Tyr Asn Lys His Thr Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys Pro Gly			993
260	265	270	
agc atg tcc gtg gag gcc ttc ctg gct gag gcc aac ctg atg aag tcg Ser Met Ser Val Glu Ala Phe Leu Ala Glu Ala Asn Leu Met Lys Ser			1041
275	280	285	
ctg cag cat gac aaa ctg gtg aag cta cac gct gtg gtc tct cag gag Leu Gln His Asp Lys Leu Val Lys Leu His Ala Val Val Ser Gln Glu			1089
290	295	300	
ccc atc ttt att gtc acg gag ttc atg gcc aaa gga agc ctg ctg gac Pro Ile Phe Ile Val Thr Glu Phe Met Ala Lys Gly Ser Leu Leu Asp			1137
305	310	315	320

ttt ctc aag agt gaa gaa ggc agc aag cag cca ctg cca aaa ctc att			1185
Phe Leu Lys Ser Glu Glu Gly Ser Lys Gln Pro Leu Pro Lys Leu Ile			
325	330	335	
gac ttc tca gcc cag atc tca gaa ggc atg gcc ttc att gag cag agg			1233
Asp Phe Ser Ala Gln Ile Ser Glu Gly Met Ala Phe Ile Glu Gln Arg			
340	345	350	
aac tac atc cac cga gac ctg agg gct gcc aac atc tta gtc tct gca			1281
Asn Tyr Ile His Arg Asp Leu Arg Ala Ala Asn Ile Leu Val Ser Ala			
355	360	365	
tca ctg gtg tgt aag att gct gac ttt gga ctg gca cga atc atc gag			1329
Ser Leu Val Cys Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ile Glu			
370	375	380	
gac aat gag tac aca gct cgg gaa gga gcc aag ttc ccc atc aag tgg			1377
Asp Asn Glu Tyr Thr Ala Arg Glu Gly Ala Lys Phe Pro Ile Lys Trp			
385	390	395	400
aca gct cct gaa gcc atc aac ttt ggt tcc ttc acc atc aag tca gat			1425
Thr Ala Pro Glu Ala Ile Asn Phe Gly Ser Phe Thr Ile Lys Ser Asp			
405	410	415	
gtc tgg tcc ttt ggt atc ctg ctg atg gaa att gtc acc tat ggc cgg			1473
Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Met Glu Ile Val Thr Tyr Gly Arg			
420	425	430	
atc cct tac cca ggt atg tca aac cca gag gtg att cgg gca cta gag			1521
Ile Pro Tyr Pro Gly Met Ser Asn Pro Glu Val Ile Arg Ala Leu Glu			
435	440	445	
cat ggg tac cgt atg cct cga cca gat aac tgt cca gaa gag ctc tac			1569
His Gly Tyr Arg Met Pro Arg Pro Asp Asn Cys Pro Glu Glu Leu Tyr			
450	455	460	
aat atc atg atc cgc tgc tgg aag aac cgc ccc gag gaa cgg ccc acc			1617
Asn Ile Met Ile Arg Cys Trp Lys Asn Arg Pro Glu Glu Arg Pro Thr			
465	470	475	480
ttt gaa tac atc cag agt gtg ctg gat gac ttc tac acg gcc act gag			1665
Phe Glu Tyr Ile Gln Ser Val Leu Asp Asp Phe Tyr Thr Ala Thr Glu			
485	490	495	

agc cag tat cag cag cag cct tga cagcagtaag gacatgagca gagccagaag	1719
Ser Gln Tyr Gln Gln Gln Pro	
500	
ccccatcagt gccttgacac gcccaacttg ctgggcccac tctcagacac cacaccacac	1779
acaactgcagc tggtgagtggttggggaggac ttccacaatct ctttctgact ctagtcatct	1839
gcaatccgcc actctcaggg cctccaagtt ggtatgtctc atttgcctgg aatgactgaa	1899
ttcaatctat agctgtgatt taagtggaaa ctgttagaat agtatttaaa taaaagatat	1959
gaatgtcaaa aaaaaaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaaaaaa aaa	2002

<210> 16
<211> 503
<212> PRT
<213> Mouse
<400> 16

Met Gly Cys Val Lys Ser Arg Phe Leu Arg Asp Gly Ser Lys Ala Ser			
1	5	10	15

Lys Thr Glu Pro Ser Ala Asn Gln Lys Gly Pro Val Tyr Val Pro Asp		
20	25	30

Pro Thr Ser Ser Ser Lys Leu Gly Pro Asn Asn Ser Asn Ser Met Pro		
35	40	45

Pro Gly Phe Val Glu Gly Ser Glu Asp Thr Ile Val Val Ala Leu Tyr		
50	55	60

Asp Tyr Glu Ala Ile His Arg Glu Asp Leu Ser Phe Gln Lys Gly Asp			
65	70	75	80

Gln Met Val Val Leu Glu Glu Ala Gly Glu Trp Trp Lys Ala Arg Ser		
85	90	95

Leu Ala Thr Lys Lys Glu Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Tyr Val Ala Arg
100 105 110

Val Asn Ser Leu Glu Thr Glu Glu Trp Phe Phe Lys Gly Ile Ser Arg
115 120 125

Lys Asp Ala Glu Arg His Leu Leu Ala Pro Gly Asn Met Leu Gly Ser
130 135 140

Phe Met Ile Arg Asp Ser Glu Thr Thr Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Ser
145 150 155 160

Val Arg Asp Phe Asp Pro Gln His Gly Asp Thr Val Lys His Tyr Lys
165 170 175

Ile Arg Thr Leu Asp Ser Gly Gly Phe Tyr Ile Ser Pro Arg Ser Thr
180 185 190

Phe Ser Ser Leu Gln Glu Leu Val Leu His Tyr Lys Lys Gly Lys Asp
195 200 205

Gly Leu Cys Gln Lys Leu Ser Val Pro Cys Val Ser Pro Lys Pro Gln
210 215 220

Lys Pro Trp Glu Lys Asp Ala Trp Glu Ile Pro Arg Glu Ser Leu Gln
225 230 235 240

Met Glu Lys Lys Leu Gly Ala Gly Gln Phe Gly Glu Val Trp Met Ala
245 250 255

Thr Tyr Asn Lys His Thr Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys Pro Gly
260 265 270

Ser Met Ser Val Glu Ala Phe Leu Ala Glu Ala Asn Leu Met Lys Ser
275 280 285

Leu Gln His Asp Lys Leu Val Lys Leu His Ala Val Val Ser Gln Glu
290 295 300

Pro Ile Phe Ile Val Thr Glu Phe Met Ala Lys Gly Ser Leu Leu Asp
305 310 315 320

Phe Leu Lys Ser Glu Glu Gly Ser Lys Gln Pro Leu Pro Lys Leu Ile
325 330 335

Asp Phe Ser Ala Gln Ile Ser Glu Gly Met Ala Phe Ile Glu Gln Arg
340 345 350

Asn Tyr Ile His Arg Asp Leu Arg Ala Ala Asn Ile Leu Val Ser Ala
355 360 365

Ser Leu Val Cys Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ile Glu
370 375 380

Asp Asn Glu Tyr Thr Ala Arg Glu Gly Ala Lys Phe Pro Ile Lys Trp
385 390 395 400

Thr Ala Pro Glu Ala Ile Asn Phe Gly Ser Phe Thr Ile Lys Ser Asp
405 410 415

Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Met Glu Ile Val Thr Tyr Gly Arg
420 425 430

Ile Pro Tyr Pro Gly Met Ser Asn Pro Glu Val Ile Arg Ala Leu Glu
435 440 445

His Gly Tyr Arg Met Pro Arg Pro Asp Asn Cys Pro Glu Glu Leu Tyr

450	455	460
-----	-----	-----

Asn Ile Met Ile Arg Cys Trp Lys Asn Arg Pro Glu Glu Arg Pro Thr		
465	470	475
		480

Phe Glu Tyr Ile Gln Ser Val Leu Asp Asp Phe Tyr Thr Ala Thr Glu		
485	490	495

Ser Gln Tyr Gln Gln Gln Pro		
	500	

<210> 17

<211> 3064

<212> DNA

<213> Mouse

<220>

<221> CDS

<222> (133)..(2463)

<223>

<400> 17

ctcactttgc ccgggtcccg ggaggccgtc gacttatacct aggagctcgg agctttctt	60
---	----

ctgggcaacc agggcgcttc cagacagagt tcctgctgcc acccaccacc cccctctcag	120
---	-----

cacaggacaa gg atg gag ctc cat ttt ggc tcc tgc ctc tcc ggc tgt ttg Met Glu Leu His Phe Gly Ser Cys Leu Ser Gly Cys Leu	171
1	5
	10

gct ctg ctt gtc ttg ctg cct tcc ctg agc cta gca cag tac gag ggc Ala Leu Leu Val Leu Leu Pro Ser Leu Ser Leu Ala Gln Tyr Glu Gly	219
15	20
	25

tgg ccc tac cag ctc cag tac cct gag tac ttc cag cag ccc gct cct Trp Pro Tyr Gln Leu Gln Tyr Pro Glu Tyr Phe Gln Gln Pro Ala Pro	267
30	35
	40
	45

gag cac cat cag cgg cag gtg ccc tcc gat gtg gtc aag atc cag gtc Glu His His Gln Arg Gln Val Pro Ser Asp Val Val Lys Ile Gln Val	315
50	55
	60

cgc ctg gcg ggc cag aag agg aag cac aat gag ggc cgc gtg gag gtc			363
Arg Leu Ala Gly Gln Lys Arg Lys His Asn Glu Gly Arg Val Glu Val			
65	70	75	
tac tac gaa ggc cag tgg ggc acg gtg tgc gac gat gac ttc tcg atc			411
Tyr Tyr Glu Gly Gln Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Asp Phe Ser Ile			
80	85	90	
cat gcc gcc cat gtg gtc tgc cgg caa gtg ggc tat gta gag gcc aag			459
His Ala Ala His Val Val Cys Arg Gln Val Gly Tyr Val Glu Ala Lys			
95	100	105	
tcc tgg gct gcc agc tcc tcc tac ggt cca ggc gaa ggc ccc atc tgg			507
Ser Trp Ala Ala Ser Ser Tyr Gly Pro Gly Glu Gly Pro Ile Trp			
110	115	120	125
ttg gac aat atc tac tgt act ggc aaa gag tcg acc ctc gca tct tgc			555
Leu Asp Asn Ile Tyr Cys Thr Gly Lys Glu Ser Thr Leu Ala Ser Cys			
130	135	140	
tcc tcc aat ggc tgg ggt gtc act gac tgc aag cac act gaa gac gtt			603
Ser Ser Asn Gly Trp Gly Val Thr Asp Cys Lys His Thr Glu Asp Val			
145	150	155	
gga gtg gtg tgt agt gag aaa aga att cct ggc ttc aaa ttt gac aat			651
Gly Val Val Cys Ser Glu Lys Arg Ile Pro Gly Phe Lys Phe Asp Asn			
160	165	170	
tcg ttg atc aac caa ata gag agc cta aat ata cag gtg gaa gac atc			699
Ser Leu Ile Asn Gln Ile Glu Ser Leu Asn Ile Gln Val Glu Asp Ile			
175	180	185	
cgg att cgg ccc atc ctt tct gcc ttt cgc cat cgc aag cct gtg aca			747
Arg Ile Arg Pro Ile Leu Ser Ala Phe Arg His Arg Lys Pro Val Thr			
190	195	200	205
gag ggc tac gtg gag gtg aag gag ggc aag gct tgg aag cag atc tgc			795
Glu Gly Tyr Val Glu Val Lys Glu Gly Lys Ala Trp Lys Gln Ile Cys			
210	215	220	
aac aaa cac tgg aca gcc aag aat tcc cac gtg gtc tgt ggc atg ttc			843
Asn Lys His Trp Thr Ala Lys Asn Ser His Val Val Cys Gly Met Phe			
225	230	235	

ggc ttc cct gca gag aag acc tac aac ccc aaa gcc tat aaa acc ttt Gly Phe Pro Ala Glu Lys Thr Tyr Asn Pro Lys Ala Tyr Lys Thr Phe	240 245 250	891
gcc tcg cgg agg aag ctg cgt tac tgg aag ttt tct atg aac tgc acg Ala Ser Arg Arg Lys Leu Arg Tyr Trp Lys Phe Ser Met Asn Cys Thr	255 260 265	939
ggc act gaa gcg cat atc tcc agc tgc aag ctg ggc cct tcc gtg acc Gly Thr Glu Ala His Ile Ser Ser Cys Lys Leu Gly Pro Ser Val Thr	270 275 280 285	987
cgg gac cct gtg aag aac gcc acc tgt gag aac ggg cag cca gct gtg Arg Asp Pro Val Lys Asn Ala Thr Cys Glu Asn Gly Gln Pro Ala Val	290 295 300	1035
gtc agt tgt gtg cct agc cag atc ttc agc ccc gat gga ccc tca agg Val Ser Cys Val Pro Ser Gln Ile Phe Ser Pro Asp Gly Pro Ser Arg	305 310 315	1083
ttc cg ^g aaa gcc tac aag cca gag caa ccc ttg gtg cgc ctg aga ggt Phe Arg Lys Ala Tyr Lys Pro Glu Gln Pro Leu Val Arg Leu Arg Gly	320 325 330	1131
gga gcc cag gtc ggg gag ggc cga gtg gag gtg ctg aag aat gga gaa Gly Ala Gln Val Gly Glu Gly Arg Val Glu Val Leu Lys Asn Gly Glu	335 340 345	1179
tgg gga acc atc tgc gat gac aag tgg gac ctg gta tct gcc agt gtg Trp Gly Thr Ile Cys Asp Asp Lys Trp Asp Leu Val Ser Ala Ser Val	350 355 360 365	1227
gtc tgc cga gag ctg ggc ttt ggg acc gct aaa gag gcc atc aca ggc Val Cys Arg Glu Leu Gly Phe Gly Thr Ala Lys Glu Ala Ile Thr Gly	370 375 380	1275
tcc aga cta ggg caa ggg att ggg ccc atc cat ctc aat gaa gtc cag Ser Arg Leu Gly Gln Gly Ile Gly Pro Ile His Leu Asn Glu Val Gln	385 390 395	1323
tgc aca ggg act gag aag tcc atc ata gac tgc aaa ttc aac aca gag Cys Thr Gly Thr Glu Lys Ser Ile Ile Asp Cys Lys Phe Asn Thr Glu	400 405 410	1371
tct caa ggc tgc aac cat gaa gaa gat gcc ggg gtg cga tgc aac atc		1419

Ser Gln Gly Cys Asn His Glu Glu Asp Ala Gly Val Arg Cys Asn Ile
 415 420 425

ccc atc atg ggt ttc cag aaa aag gtg cgc ctg aat gga ggc cgc aat 1467
 Pro Ile Met Gly Phe Gln Lys Lys Val Arg Leu Asn Gly Gly Arg Asn
 430 435 440 445

cct tat gag ggc cga gtg gag gtg cta aca gag aga aat ggg tcc ctt 1515
 Pro Tyr Glu Gly Arg Val Glu Val Leu Thr Glu Arg Asn Gly Ser Leu
 450 455 460

gtt tgg ggg act gta tgc ggc cag aac tgg ggc att gtg gaa gcc atg 1563
 Val Trp Gly Thr Val Cys Gly Gln Asn Trp Gly Ile Val Glu Ala Met
 465 470 475

gtg gtc tgc cgg cag cta ggc ctg ggc ttt gcc agc aat gcc ttt cag 1611
 Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Leu Gly Phe Ala Ser Asn Ala Phe Gln
 480 485 490

gag acc tgg tac tgg cat gga aat atc ttc gcc aac aac gtg gtc atg 1659
 Glu Thr Trp Tyr Trp His Gly Asn Ile Phe Ala Asn Asn Val Val Met
 495 500 505

agt gga gtg aag tgc tca gga acg gag ctg tcc cta gca cac tgc cgc 1707
 Ser Gly Val Lys Cys Ser Gly Thr Glu Leu Ser Leu Ala His Cys Arg
 510 515 520 525

cat gac gag gag gtg gcc tgc ccc gag ggc ggg gtg cgg ttt ggt gct 1755
 His Asp Glu Glu Val Ala Cys Pro Glu Gly Val Arg Phe Gly Ala
 530 535 540

gga gtc gcc tgc tcg gaa act gca cct gac ctg gtg ctt aat gct gag 1803
 Gly Val Ala Cys Ser Glu Thr Ala Pro Asp Leu Val Leu Asn Ala Glu
 545 550 555

att gtc cag cag act gcc tac ctg gag gac agg ccc atg tcc ttg ctg 1851
 Ile Val Gln Gln Thr Ala Tyr Leu Glu Asp Arg Pro Met Ser Leu Leu
 560 565 570

cag tgt gcc atg gag gag aac tgc ctc tcc gcc tcc gct gtg cac acc 1899
 Gln Cys Ala Met Glu Glu Asn Cys Leu Ser Ala Ser Ala Val His Thr
 575 580 585

gac ccc acc aga ggc cac cgg cgc ctt tta cgc ttc tcc cag atc 1947
 Asp Pro Thr Arg Gly His Arg Arg Leu Leu Arg Phe Ser Ser Gln Ile

590	595	600	605	
cac aac aat ggc cag tct gac ttc cgc ccc aag aat ggc cgc cat gcg His Asn Asn Gly Gln Ser Asp Phe Arg Pro Lys Asn Gly Arg His Ala				1995
610		615		620
tgg att tgg cac gac tgc cac agg cac tac cac agc atg gaa gtc ttc Trp Ile Trp His Asp Cys His Arg His Tyr His Ser Met Glu Val Phe				2043
625		630		635
act tac tat gac ctg ctg agc ctc aac ggc acc aag gtg gct gag ggc Thr Tyr Tyr Asp Leu Leu Ser Leu Asn Gly Thr Lys Val Ala Glu Gly				2091
640		645		650
cac aag gcc agc ttc tgc ctg gag gac act gag tgt gag gga gac att His Lys Ala Ser Phe Cys Leu Glu Asp Thr Glu Cys Glu Gly Asp Ile				2139
655		660		665
cag aag agt tac gag tgt gcc aac ttt gga gaa caa ggc atc acc atg Gln Lys Ser Tyr Glu Cys Ala Asn Phe Gly Glu Gln Gly Ile Thr Met				2187
670		675		680
ggc tgc tgg gac atg tac cgt cat gac att gac tgc cag tgg ata gac Gly Cys Trp Asp Met Tyr Arg His Asp Ile Asp Cys Gln Trp Ile Asp				2235
690		695		700
atc acc gat gtg ccc cct gga gac tac ctg ttc cag gtt gtc att aac Ile Thr Asp Val Pro Pro Gly Asp Tyr Leu Phe Gln Val Val Ile Asn				2283
705		710		715
ccc aac tat gaa gtg cca gaa tca gat ttc tct aac aac atc atg aag Pro Asn Tyr Glu Val Pro Glu Ser Asp Phe Ser Asn Asn Ile Met Lys				2331
720		725		730
tgc agg agc cgc tat gat ggc tac cgc atc tgg atg tac aac tgt cac Cys Arg Ser Arg Tyr Asp Gly Tyr Arg Ile Trp Met Tyr Asn Cys His				2379
735		740		745
gta ggt gga gcc ttc agt gag gag aca gaa cag aag ttc gaa cac ttc Val Gly Gly Ala Phe Ser Glu Glu Thr Glu Gln Lys Phe Glu His Phe				2427
750		755		760
agt gga ctt cta aat aac cag ctc tct gta cag taa agaagatcct Ser Gly Leu Leu Asn Asn Gln Leu Ser Val Gln				2473
770		775		

gggccaggca tcatggctca tgcctgtaat ccctgcactc atgcgtggc aggaggattg	2533
ccacaagatt tccactctgg acattaaacc aagcttcagt ttcaaaaagaa atgaatgaaa	2593
gaaaggaagg aaggaaggaa ggaaggaagg aaggaaggaa ggaaggaagg aagaaagggg	2653
aaaggaaag ggaagaaaaa tgacttaatg gtcaacttact gactcctggg ggaatactga	2713
ttaccacctc ttttcttagcc agatccagct gagaagaaag gtgctcattc actccccaga	2773
cactgccgtg tgtccctgtc ctgaggcctt aggggcaggg ctcgggcaca tggccatgga	2833
aacttgatga caagcttaga gcagcttatac ccatccgagc tttggcatgt cccaagtgtg	2893
acatcatctg tgctctgcac agagggcccg ttttcttctg ggaacacagc aggcatgaac	2953
tcagcaactg cagaggtgat cgggctgaac tccgttttc cccttcttag gtcatttctg	3013
gaaaacttga atatcaagac ctctgtatta agtttgtttg gttttttgtt t	3064

<210> 18

<211> 776

<212> PRT

<213> Mouse

<400> 18

Met	Glu	Leu	His	Phe	Gly	Ser	Cys	Leu	Ser	Gly	Cys	Leu	Ala	Leu	Leu
1															

Val	Leu	Leu	Pro	Ser	Leu	Ser	Leu	Ala	Gln	Tyr	Glu	Gly	Trp	Pro	Tyr
20															

Gln	Leu	Gln	Tyr	Pro	Glu	Tyr	Phe	Gln	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	His	His
35															

Gln	Arg	Gln	Val	Pro	Ser	Asp	Val	Val	Lys	Ile	Gln	Val	Arg	Leu	Ala
50															

Gly Gln Lys Arg Lys His Asn Glu Gly Arg Val Glu Val Tyr Tyr Glu
65 70 75 80

Gly Gln Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Asp Phe Ser Ile His Ala Ala
85 90 95

His Val Val Cys Arg Gln Val Gly Tyr Val Glu Ala Lys Ser Trp Ala
100 105 110

Ala Ser Ser Ser Tyr Gly Pro Gly Glu Gly Pro Ile Trp Leu Asp Asn
115 120 125

Ile Tyr Cys Thr Gly Lys Glu Ser Thr Leu Ala Ser Cys Ser Ser Asn
130 135 140

Gly Trp Gly Val Thr Asp Cys Lys His Thr Glu Asp Val Gly Val Val
145 150 155 160

Cys Ser Glu Lys Arg Ile Pro Gly Phe Lys Phe Asp Asn Ser Leu Ile
165 170 175

Asn Gln Ile Glu Ser Leu Asn Ile Gln Val Glu Asp Ile Arg Ile Arg
180 185 190

Pro Ile Leu Ser Ala Phe Arg His Arg Lys Pro Val Thr Glu Gly Tyr
195 200 205

Val Glu Val Lys Glu Gly Lys Ala Trp Lys Gln Ile Cys Asn Lys His
210 215 220

Trp Thr Ala Lys Asn Ser His Val Val Cys Gly Met Phe Gly Phe Pro
225 230 235 240

Ala Glu Lys Thr Tyr Asn Pro Lys Ala Tyr Lys Thr Phe Ala Ser Arg

245

250

255

Arg Lys Leu Arg Tyr Trp Lys Phe Ser Met Asn Cys Thr Gly Thr Glu
260 265 270

Ala His Ile Ser Ser Cys Lys Leu Gly Pro Ser Val Thr Arg Asp Pro
275 280 285

Val Lys Asn Ala Thr Cys Glu Asn Gly Gln Pro Ala Val Val Ser Cys
290 295 300

Val Pro Ser Gln Ile Phe Ser Pro Asp Gly Pro Ser Arg Phe Arg Lys
305 310 315 320

Ala Tyr Lys Pro Glu Gln Pro Leu Val Arg Leu Arg Gly Gly Ala Gln
325 330 335

Val Gly Glu Gly Arg Val Glu Val Leu Lys Asn Gly Glu Trp Gly Thr
340 345 350

Ile Cys Asp Asp Lys Trp Asp Leu Val Ser Ala Ser Val Val Cys Arg
355 360 365

Glu Leu Gly Phe Gly Thr Ala Lys Glu Ala Ile Thr Gly Ser Arg Leu
370 375 380

Gly Gln Gly Ile Gly Pro Ile His Leu Asn Glu Val Gln Cys Thr Gly
385 390 395 400

Thr Glu Lys Ser Ile Ile Asp Cys Lys Phe Asn Thr Glu Ser Gln Gly
405 410 415

Cys Asn His Glu Glu Asp Ala Gly Val Arg Cys Asn Ile Pro Ile Met
420 425 430

Gly Phe Gln Lys Lys Val Arg Leu Asn Gly Gly Arg Asn Pro Tyr Glu
435 440 445

Gly Arg Val Glu Val Leu Thr Glu Arg Asn Gly Ser Leu Val Trp Gly
450 455 460

Thr Val Cys Gly Gln Asn Trp Gly Ile Val Glu Ala Met Val Val Cys
465 470 475 480

Arg Gln Leu Gly Leu Gly Phe Ala Ser Asn Ala Phe Gln Glu Thr Trp
485 490 495

Tyr Trp His Gly Asn Ile Phe Ala Asn Asn Val Val Met Ser Gly Val
500 505 510

Lys Cys Ser Gly Thr Glu Leu Ser Leu Ala His Cys Arg His Asp Glu
515 520 525

Glu Val Ala Cys Pro Glu Gly Val Arg Phe Gly Ala Gly Val Ala
530 535 540

Cys Ser Glu Thr Ala Pro Asp Leu Val Leu Asn Ala Glu Ile Val Gln
545 550 555 560

Gln Thr Ala Tyr Leu Glu Asp Arg Pro Met Ser Leu Leu Gln Cys Ala
565 570 575

Met Glu Glu Asn Cys Leu Ser Ala Ser Ala Val His Thr Asp Pro Thr
580 585 590

Arg Gly His Arg Arg Leu Leu Arg Phe Ser Ser Gln Ile His Asn Asn
595 600 605

Gly Gln Ser Asp Phe Arg Pro Lys Asn Gly Arg His Ala Trp Ile Trp
610 615 620

His Asp Cys His Arg His Tyr His Ser Met Glu Val Phe Thr Tyr Tyr
625 630 635 640

Asp Leu Leu Ser Leu Asn Gly Thr Lys Val Ala Glu Gly His Lys Ala
645 650 655

Ser Phe Cys Leu Glu Asp Thr Glu Cys Glu Gly Asp Ile Gln Lys Ser
660 665 670

Tyr Glu Cys Ala Asn Phe Gly Glu Gln Gly Ile Thr Met Gly Cys Trp
675 680 685

Asp Met Tyr Arg His Asp Ile Asp Cys Gln Trp Ile Asp Ile Thr Asp
690 695 700

Val Pro Pro Gly Asp Tyr Leu Phe Gln Val Val Ile Asn Pro Asn Tyr
705 710 715 720

Glu Val Pro Glu Ser Asp Phe Ser Asn Asn Ile Met Lys Cys Arg Ser
725 730 735

Arg Tyr Asp Gly Tyr Arg Ile Trp Met Tyr Asn Cys His Val Gly Gly
740 745 750

Ala Phe Ser Glu Glu Thr Glu Gln Lys Phe Glu His Phe Ser Gly Leu
755 760 765

Leu Asn Asn Gln Leu Ser Val Gln
770 775

<210> 19
<211> 3276
<212> DNA
<213> Mouse

<220>
<221> CDS
<222> (148)..(2763)
<223>

110	115	120	
ata cta cag gtg agc gtc ctc aca gat caa gtg gaa gcc caa gga gag Ile Leu Gln Val Ser Val Leu Thr Asp Gln Val Glu Ala Gln Gly Glu			558
125	130	135	
aag att cgg gac ctt gaa gtg tgt ctg gaa ggc cac cag gtg aag ctc Lys Ile Arg Asp Leu Glu Val Cys Leu Glu Gly His Gln Val Lys Leu			606
140	145	150	
aat gct gca gaa gag atg ctt cag cag gag ctg cta agt cgc aca tct Asn Ala Ala Glu Glu Met Leu Gln Gln Glu Leu Leu Ser Arg Thr Ser			654
155	160	165	
ctg gag acc cag aag ttg gat ctg atg act gag gtg tct gag ctg aag Leu Glu Thr Gln Lys Leu Asp Leu Met Thr Glu Val Ser Glu Leu Lys			702
170	175	180	185
ctc aag ctg gtt ggt atg gaa aaa gaa cag aaa gaa caa gaa gaa aaa Leu Lys Leu Val Gly Met Glu Lys Glu Gln Lys Glu Gln Glu Glu Lys			750
190	195	200	
cag aga aaa gca gag gag tta ctg caa gag ctt aag cac ctc aaa atc Gln Arg Lys Ala Glu Glu Leu Leu Gln Glu Leu Lys His Leu Lys Ile			798
205	210	215	
aag gtg gag gag ctg gag aac gag cgg aac cag tat gag tgg gag ctg Lys Val Glu Glu Leu Glu Asn Glu Arg Asn Gln Tyr Glu Trp Glu Leu			846
220	225	230	
aag gcc acc aag gct gag gta gcc cag ctg caa gaa cag gtg gcc cta Lys Ala Thr Lys Ala Glu Val Ala Gln Leu Gln Glu Gln Val Ala Leu			894
235	240	245	
aaa gat gca gaa att gag cgt ctc cac agc cag ctc tcc cgg agt gca Lys Asp Ala Glu Ile Glu Arg Leu His Ser Gln Leu Ser Arg Ser Ala			942
250	255	260	265
gct ctc cac agc gac cat gca gag cga gat caa gaa atc cac cgt ctg Ala Leu His Ser Asp His Ala Glu Arg Asp Gln Glu Ile His Arg Leu			990
270	275	280	
aaa atg ggg atg gaa aca ctg ctg gtt gcc aat gag gat aag gac cgt Lys Met Gly Met Glu Thr Leu Leu Val Ala Asn Glu Asp Lys Asp Arg			1038
285	290	295	

cg ^g at ^a ga ^g ga ^g ct ^t a ^c gg ^g ct ^t tt ^g a ^a c ^a a ^g t ^a c ^t a ^g g ^t a ^a g ^g	1086
Arg Ile Glu Glu Leu Thr Gly Leu Leu Asn Lys Tyr Leu Arg Val Lys	
300 305 310	
ga ^g at ^t gt ^g at ^g g ^c a act c ^a g gg ^g ct ^c t t ^c a g ^a a a ^g a acc c ^t c t ^c c at ^c	1134
Glu Ile Val Met Ala Thr Gln Gly Pro Ser Glu Arg Thr Leu Ser Ile	
315 320 325	
aa ^t g ^a a g ^a t g ^a a a ^t a g ^a g g ^g a a ^g c t ^t c c ^g a a ^{aa} t ^{gg} a ^{at} acc a ^c a a ^{at}	1182
Asn Glu Asp Glu Ile Glu Gly Ser Phe Arg Lys Trp Asn Thr Thr Asn	
330 335 340 345	
aa ^{aa} a ^g c c ^{ca} g ^{ag} g ^{aa} g ^{tc} c ^{cg} a ^{ag} c ^{aa} g ^{ag} a ^{ta} t ^c a c ^{ca} c ^g a t ^{gc} a ^g c	1230
Lys Ser Pro Glu Glu Val Pro Lys Gln Glu Ile Ser Pro Arg Cys Ser	
350 355 360	
t ^c t c ^{cc} a ^{cc} c ^{ca} g ^{ga} c ^{ca} c ^{ct} c ^{ct} t ^{tg} c ^{ca} c ^{ag} a ^{aa} t ^c a c ^{tg} g ^{ag} a ^g c	1278
Ser Pro Thr Pro Gly Pro Pro Leu Pro Gln Lys Ser Leu Glu Ser	
365 370 375	
ag ^g g ^c t c ^a g a ^a a ^{aa} c ^t c t ^c c t ^g c a ^{gt} c ^{ta} g ^a a g ^a c t ^{tg} a ^g a c ^{gt} g ^{aa}	1326
Arg Ala Gln Lys Lys Leu Ser Cys Ser Leu Glu Asp Leu Arg Arg Glu	
380 385 390	
t ^c t g ^{gg} g ^a t a ^a g t ^t g g ^{tc} g ^a t g ^{gg} a ^a c c ^{ag} c ^{tg} t ^c c c ^{ca} g ^{tg} g ^{ga} g ^{ag}	1374
Ser Gly Asp Lys Cys Val Asp Gly Asn Gln Leu Ser Pro Val Gly Glu	
395 400 405	
cc ^c a ^a g g ^a c a ^g c t ^c t t ^t c c ^t a g ^c g g ^a g c ^a g a ^{aa} t ^a c c ^{cc} a ^c a t ^t a c ^{ct}	1422
Pro Lys Asp Ser Ser Phe Leu Ala Glu Gln Lys Tyr Pro Thr Leu Pro	
410 415 420 425	
gg ^g a ^a g c ^t t t ^c a g ^g a g ^c c a ^c a c ^{cc} a ^a t g ^g a g ^a a g ^c t g ^{cc} a ^{aa} t ^c t c ^{ct}	1470
Gly Lys Leu Ser Gly Ala Thr Pro Asn Gly Glu Ala Ala Lys Ser Pro	
430 435 440	
cc ^c a ^c t g ^c c t ^c c c ^t c c ^a g c ^c t g ^a c t ^c t t ^c a g ^g g a ^g c a ^g c c ^{ca} a ^a g	1518
Pro Thr Ala Ser Leu Gln Pro Asp Ser Ser Gly Ser Ser Gln Pro Lys	
445 450 455	
ct ^g a ^g a g ^a c a ^c a g ^a a g ^g a g ^g c t ^{gg} g ^a a g ^a t a ^t a g ^{tc} t ^c a t ^c t g ^c t t ^{cg}	1566
Leu Arg Asp Thr Glu Gly Gly Trp Glu Asp Ile Val Ser Ser Ala Ser	
460 465 470	

tct	ggg	act	gag	tca	agc	cct	cag	tct	ccc	gtg	aca	cca	gat	ggc	aaa	1614
Ser	Gly	Thr	Glu	Ser	Ser	Pro	Gln	Ser	Pro	Val	Thr	Pro	Asp	Gly	Lys	
475		480								485						
cgg	agc	ccc	aaa	ggc	att	aag	aag	ttc	tgg	gga	aag	atc	cga	aga	act	1662
Arg	Ser	Pro	Lys	Gly	Ile	Lys	Lys	Phe	Trp	Gly	Lys	Ile	Arg	Arg	Thr	
490		495								500					505	
cag	tct	gga	aac	ttc	aat	act	gat	gca	ccg	ggg	atg	gca	gag	ttt	cga	1710
Gln	Ser	Gly	Asn	Phe	Asn	Thr	Asp	Ala	Pro	Gly	Met	Ala	Glu	Phe	Arg	
510									515					520		
cga	ggt	ggg	ctc	cga	gca	act	gcf	gga	cca	agg	ctt	tct	agg	acc	agg	1758
Arg	Gly	Gly	Leu	Arg	Ala	Thr	Ala	Gly	Pro	Arg	Leu	Ser	Arg	Thr	Arg	
525									530				535			
gac	acc	aag	gga	cag	aaa	tgt	gat	gcc	aat	gcc	ccc	ttt	gcc	cag	tgg	1806
Asp	Thr	Lys	Gly	Gln	Lys	Cys	Asp	Ala	Asn	Ala	Pro	Phe	Ala	Gln	Trp	
540								545				550				
agc	aca	gaa	cgc	gta	tgt	aca	tgg	atg	gag	gat	ttc	ggc	ctg	ggt	cag	1854
Ser	Thr	Glu	Arg	Val	Cys	Thr	Trp	Met	Glu	Asp	Phe	Gly	Leu	Gly	Gln	
555								560				565				
tat	gtg	atc	ttt	gcc	aga	cag	tgg	gtg	aca	tct	gga	cat	aca	cta	ctg	1902
Tyr	Val	Ile	Phe	Ala	Arg	Gln	Trp	Val	Thr	Ser	Gly	His	Thr	Leu	Leu	
570								575			580		585			
aca	gct	acc	cct	cag	gac	atg	gaa	aag	gag	cta	ggg	att	aaa	cac	ccc	1950
Thr	Ala	Thr	Pro	Gln	Asp	Met	Glu	Lys	Glu	Leu	Gly	Ile	Lys	His	Pro	
590									595				600			
ctc	cac	agg	aag	ctg	gtt	tta	gca	gtg	aaa	gct	atc	aac	gcc	aag	1998	
Leu	His	Arg	Lys	Leu	Val	Leu	Ala	Val	Lys	Ala	Ile	Asn	Ala	Lys		
605								610				615				
caa	gaa	gaa	acg	tct	gcf	ctg	ctg	gac	cac	att	tgg	gtg	aca	cgg	tgg	2046
Gln	Glu	Glu	Thr	Ser	Ala	Leu	Leu	Asp	His	Ile	Trp	Val	Thr	Arg	Trp	
620								625			630					
ctt	gat	gat	att	ggc	tta	ccc	caa	tac	aaa	gac	cag	ttt	cat	gaa	tca	2094
Leu	Asp	Asp	Ile	Gly	Leu	Pro	Gln	Tyr	Lys	Asp	Gln	Phe	His	Glu	Ser	
635								640			645					
aga	gtt	gat	ggg	cga	atg	ctg	caa	tac	cta	act	gtg	aat	gat	cta	ctc	2142

Arg Val Asp Gly Arg Met Leu Gln Tyr Leu Thr Val Asn Asp Leu Leu			
650	655	660	665
tcc tta aaa gtc acc agc caa cta cat cat ctc agc atc aaa tgt gct			2190
Phe Leu Lys Val Thr Ser Gln Leu His His Leu Ser Ile Lys Cys Ala			
670	675	680	
att cac gtg cta cat gtc aac aag ttc aac ccc aac tgc ctg cac agg			2238
Ile His Val Leu His Val Asn Lys Phe Asn Pro Asn Cys Leu His Arg			
685	690	695	
agg cct gct gat gag agt aac ctt tcc cct tcc gaa gtt gtg cag tgg			2286
Arg Pro Ala Asp Glu Ser Asn Leu Ser Pro Ser Glu Val Val Gln Trp			
700	705	710	
tcc aac cac agg gta atg gag tgg ctg cga tcc gtg gac ctg gca gag			2334
Ser Asn His Arg Val Met Glu Trp Leu Arg Ser Val Asp Leu Ala Glu			
715	720	725	
tat gca ccc aac ctt cga ggg agt ggc gtc cat ggc ggc ctc att atc			2382
Tyr Ala Pro Asn Leu Arg Gly Ser Gly Val His Gly Gly Leu Ile Ile			
730	735	740	745
ctg gag cct cgc ttt act ggg gac acc ctg gct atg ctt ctt aac atc			2430
Leu Glu Pro Arg Phe Thr Gly Asp Thr Leu Ala Met Leu Leu Asn Ile			
750	755	760	
ccc cca cag aag acg ctc ctc agg cgc cat ctg acc acc aag ttc aac			2478
Pro Pro Gln Lys Thr Leu Leu Arg Arg His Leu Thr Thr Lys Phe Asn			
765	770	775	
gcc ctg att ggt cct gag gct gaa cag gaa aag cga gac aaa atg gcc			2526
Ala Leu Ile Gly Pro Glu Ala Glu Gln Glu Lys Arg Asp Lys Met Ala			
780	785	790	
tca ccc gcc tac aca cct ctg acc acc acc gcc aaa gtt cggt cct agg			2574
Ser Pro Ala Tyr Thr Pro Leu Thr Thr Ala Lys Val Arg Pro Arg			
795	800	805	
aaa ctt gga ttt tca cat ttt gga aac atg aga aaa aag aag ttt gat			2622
Lys Leu Gly Phe Ser His Phe Gly Asn Met Arg Lys Lys Phe Asp			
810	815	820	825
gaa tct aca gat tac att tgc ccc atg gag cct gga gat gct gtc agt			2670
Glu Ser Thr Asp Tyr Ile Cys Pro Met Glu Pro Gly Asp Ala Val Ser			

830

835

840

gac agc cac agg gtc tac gga gtc tac cgg ggc ctc agt ccc ctt gac 2718
 Asp Ser His Arg Val Tyr Gly Val Tyr Arg Gly Leu Ser Pro Leu Asp
 845 850 855

aac cat gaa cta gat ggt ttg gac cag gtg gga cag ata agc tga 2763
 Asn His Glu Leu Asp Gly Leu Asp Gln Val Gly Gln Ile Ser
 860 865 870

tgaccctgtt atctgccttc tctgtgcacg gagagctcac agtaacactg tgtgtcacca 2823
 cgtaactgca ctccaccctc gtcctttgc atgatctaca gaaaacaatt gtgtcttgg 2883
 gctggtctca ctacacactt taaggatggt cagaatatgc agttatacag ccacaaaggg 2943
 gacagacttt gggaaactat agccaaatgt ggactctggg aaaacacctg cagacattag 3003
 tagatgttta gtaattcata gtatccatgt tttagcttga aacacatgag cagagggcag 3063
 gccctgggta atcgcaaaag gttcagttct cagacgctgc ccctattctt cagtcgaggg 3123
 aagaattcaa gtgccttagg tttgtgagcc acaaagtctt ggctgagatc aaagtgccaa 3183
 cagcggatgt ttggaccata gtgacaatgt aatttgattt taccttacta tagagtggcc 3243
 acttgtttct gataataaaa acaatattta tgt 3276

<210> 20
 <211> 871
 <212> PRT
 <213> Mouse

<400> 20

Met Thr Ser Gly Ala Ser His Met Leu Glu Ala Ala Leu Glu Gln Met
 1 5 10 15

Asp Gly Ile Ile Ala Gly Thr Lys Thr Ala Ala Asp Phe Ser Asp Gly
 20 25 30

Thr Cys Glu Pro Gly Leu Ser Pro Pro Ser Thr Cys Leu Asn Ser Met

35 40 45

Pro Val Leu His Leu Ile Glu Asp Leu Arg Leu Ala Leu Glu Met Leu
50 55 60

Ala Leu Pro Gln Glu Arg Glu Ala Leu Leu Ser Gln Val Pro Gly Pro
65 70 75 80

Thr Ala Thr Tyr Ile Lys Glu Trp Phe Glu Asp Ser Leu Ser Gln Val
85 90 95

Asn His His Gly Ala Ala Ser Asn Glu Thr Tyr Gln Glu Arg Leu Ala
100 105 110

Arg Leu Glu Gly Asp Lys Glu Ser Leu Ile Leu Gln Val Ser Val Leu
115 120 125

Thr Asp Gln Val Glu Ala Gln Gly Glu Lys Ile Arg Asp Leu Glu Val
130 135 140

Cys Leu Glu Gly His Gln Val Lys Leu Asn Ala Ala Glu Glu Met Leu
145 150 155 160

Gln Gln Glu Leu Leu Ser Arg Thr Ser Leu Glu Thr Gln Lys Leu Asp
165 170 175

Leu Met Thr Glu Val Ser Glu Leu Lys Leu Lys Leu Val Gly Met Glu
180 185 190

Lys Glu Gln Lys Glu Gln Glu Glu Lys Gln Arg Lys Ala Glu Glu Leu
195 200 205

Leu Gln Glu Leu Lys His Leu Lys Ile Lys Val Glu Glu Leu Glu Asn
210 215 220

Glu Arg Asn Gln Tyr Glu Trp Glu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Glu Val
225 230 235 240

Ala Gln Leu Gln Glu Gln Val Ala Leu Lys Asp Ala Glu Ile Glu Arg
245 250 255

Leu His Ser Gln Leu Ser Arg Ser Ala Ala Leu His Ser Asp His Ala
260 265 270

Glu Arg Asp Gln Glu Ile His Arg Leu Lys Met Gly Met Glu Thr Leu
275 280 285

Leu Val Ala Asn Glu Asp Lys Asp Arg Arg Ile Glu Glu Leu Thr Gly
290 295 300

Leu Leu Asn Lys Tyr Leu Arg Val Lys Glu Ile Val Met Ala Thr Gln
305 310 315 320

Gly Pro Ser Glu Arg Thr Leu Ser Ile Asn Glu Asp Glu Ile Glu Gly
325 330 335

Ser Phe Arg Lys Trp Asn Thr Thr Asn Lys Ser Pro Glu Glu Val Pro
340 345 350

Lys Gln Glu Ile Ser Pro Arg Cys Ser Ser Pro Thr Pro Gly Pro Pro
355 360 365

Pro Leu Pro Gln Lys Ser Leu Glu Ser Arg Ala Gln Lys Lys Leu Ser
370 375 380

Cys Ser Leu Glu Asp Leu Arg Arg Glu Ser Gly Asp Lys Cys Val Asp
385 390 395 400

Gly Asn Gln Leu Ser Pro Val Gly Glu Pro Lys Asp Ser Ser Phe Leu
405 410 415

Ala Glu Gln Lys Tyr Pro Thr Leu Pro Gly Lys Leu Ser Gly Ala Thr
420 425 430

Pro Asn Gly Glu Ala Ala Lys Ser Pro Pro Thr Ala Ser Leu Gln Pro
435 440 445

Asp Ser Ser Gly Ser Ser Gln Pro Lys Leu Arg Asp Thr Glu Gly Gly
450 455 460

Trp Glu Asp Ile Val Ser Ser Ala Ser Ser Gly Thr Glu Ser Ser Pro
465 470 475 480

Gln Ser Pro Val Thr Pro Asp Gly Lys Arg Ser Pro Lys Gly Ile Lys
485 490 495

Lys Phe Trp Gly Lys Ile Arg Arg Thr Gln Ser Gly Asn Phe Asn Thr
500 505 510

Asp Ala Pro Gly Met Ala Glu Phe Arg Arg Gly Gly Leu Arg Ala Thr
515 520 525

Ala Gly Pro Arg Leu Ser Arg Thr Arg Asp Thr Lys Gly Gln Lys Cys
530 535 540

Asp Ala Asn Ala Pro Phe Ala Gln Trp Ser Thr Glu Arg Val Cys Thr
545 550 555 560

Trp Met Glu Asp Phe Gly Leu Gly Gln Tyr Val Ile Phe Ala Arg Gln
565 570 575

Trp Val Thr Ser Gly His Thr Leu Leu Thr Ala Thr Pro Gln Asp Met
580 585 590

Glu Lys Glu Leu Gly Ile Lys His Pro Leu His Arg Lys Lys Leu Val
595 600 605

Leu Ala Val Lys Ala Ile Asn Ala Lys Gln Glu Glu Thr Ser Ala Leu
610 615 620

Leu Asp His Ile Trp Val Thr Arg Trp Leu Asp Asp Ile Gly Leu Pro
625 630 635 640

Gln Tyr Lys Asp Gln Phe His Glu Ser Arg Val Asp Gly Arg Met Leu
645 650 655

Gln Tyr Leu Thr Val Asn Asp Leu Leu Phe Leu Lys Val Thr Ser Gln
660 665 670

Leu His His Leu Ser Ile Lys Cys Ala Ile His Val Leu His Val Asn
675 680 685

Lys Phe Asn Pro Asn Cys Leu His Arg Arg Pro Ala Asp Glu Ser Asn
690 695 700

Leu Ser Pro Ser Glu Val Val Gln Trp Ser Asn His Arg Val Met Glu
705 710 715 720

Trp Leu Arg Ser Val Asp Leu Ala Glu Tyr Ala Pro Asn Leu Arg Gly
725 730 735

Ser Gly Val His Gly Gly Leu Ile Ile Leu Glu Pro Arg Phe Thr Gly
740 745 750

Asp Thr Leu Ala Met Leu Leu Asn Ile Pro Pro Gln Lys Thr Leu Leu

755

760

765

Arg Arg His Leu Thr Thr Lys Phe Asn Ala Leu Ile Gly Pro Glu Ala
770 775 780

Glu Gln Glu Lys Arg Asp Lys Met Ala Ser Pro Ala Tyr Thr Pro Leu
785 790 795 800

Thr Thr Thr Ala Lys Val Arg Pro Arg Lys Leu Gly Phe Ser His Phe
805 810 815

Gly Asn Met Arg Lys Lys Phe Asp Glu Ser Thr Asp Tyr Ile Cys
820 825 830

Pro Met Glu Pro Gly Asp Ala Val Ser Asp Ser His Arg Val Tyr Gly
835 840 845

Val Tyr Arg Gly Leu Ser Pro Leu Asp Asn His Glu Leu Asp Gly Leu
850 855 860

Asp Gln Val Gly Gln Ile Ser
865 870

<210> 21
<211> 5020
<212> DNA
<213> Mouse

<220>
<221> CDS
<222> (174)..(1277)
<223>

<400> 21
tgcaaggcata gtctgttggc ctgacgtcag atgtcgctt gacaaacgcc cccgggggct 60
gaggaaggct ctccgctgct ctgatgggcc agcccagtcg tggccagct ccctggagag 120

gcatccgcat cctctggcgt	gagccgttagc tcctgtgacg ctgacttcca ggc atg	176
	Met	
	1	
agg tgg ctc ctg ccc tgg acg ctg gca gcc gtg gca gtc ctg agg gtg		224
Arg Trp Leu Leu Pro Trp Thr Leu Ala Ala Val Ala Val Leu Arg Val		
5	10	15
ggc aac atc ctg gcc acg gcc ctc tct cca acc ccc aca aca atg acc		272
Gly Asn Ile Leu Ala Thr Ala Leu Ser Pro Thr Pro Thr Met Thr		
20	25	30
ttc acc cca gca cca cta gag gaa acg act aca cgc ccc gaa ttc tgc		320
Phe Thr Pro Ala Pro Leu Glu Glu Thr Thr Arg Pro Glu Phe Cys		
35	40	45
aag tgg cca tgt gag tgc cca caa tcc cca cct cgc tgc cca ctg ggc		368
Lys Trp Pro Cys Glu Cys Pro Gln Ser Pro Pro Arg Cys Pro Leu Gly		
50	55	60
65		
gtc agc cta atc aca gat ggc tgt gaa tgc tgt aag ata tgt gcc cag		416
Val Ser Leu Ile Thr Asp Gly Cys Glu Cys Cys Lys Ile Cys Ala Gln		
70	75	80
cag ctt ggg gac aac tgc aca gag gct gcc atc tgt gac cca cac cgg		464
Gln Leu Gly Asp Asn Cys Thr Glu Ala Ala Ile Cys Asp Pro His Arg		
85	90	95
ggc ctc tac tgc gat tac agt ggg gat cgc ccg agg tac gca ata gga		512
Gly Leu Tyr Cys Asp Tyr Ser Gly Asp Arg Pro Arg Tyr Ala Ile Gly		
100	105	110
gtg tgt gca cag gtg gtc ggt gtg ggc tgt gtc ctg gat ggc gta cgc		560
Val Cys Ala Gln Val Val Gly Val Gly Cys Val Leu Asp Gly Val Arg		
115	120	125
tac acc aat ggc gag tcc ttc caa ccc aac tgc agg tac aac tgt acc		608
Tyr Thr Asn Gly Glu Ser Phe Gln Pro Asn Cys Arg Tyr Asn Cys Thr		
130	135	140
145		
tgc att gat ggc acg gtg ggc tgc aca ccg ctg tgc cta agc ccc agg		656
Cys Ile Asp Gly Thr Val Gly Cys Thr Pro Leu Cys Leu Ser Pro Arg		
150	155	160

ccc cca cgc ctc tgg tgc cgc cag ccc cgg cac gtg aga gtc cct ggc			704
Pro Pro Arg Leu Trp Cys Arg Gln Pro Arg His Val Arg Val Pro Gly			
165	170	175	
cag tgc tgt gag cag tgg gtg tgt gat gat gac gca agg aga cca cgc			752
Gln Cys Cys Glu Gln Trp Val Cys Asp Asp Asp Ala Arg Arg Pro Arg			
180	185	190	
cag act gca ctg ttg gac acc aga gcc ttt gca gcg tca ggc gcc gtc			800
Gln Thr Ala Leu Leu Asp Thr Arg Ala Phe Ala Ala Ser Gly Ala Val			
195	200	205	
gag caa cgg tat gag aac tgc ata gcc tac act agt ccc tgg agc ccc			848
Glu Gln Arg Tyr Glu Asn Cys Ile Ala Tyr Thr Ser Pro Trp Ser Pro			
210	215	220	225
tgc tct acc acc tgt ggc cta ggt atc tcc act cgg atc tct aac gtc			896
Cys Ser Thr Thr Cys Gly Leu Gly Ile Ser Thr Arg Ile Ser Asn Val			
230	235	240	
aat gcc cgg tgc tgg cca gag cag gaa agt cgc ctc tgc aac ctg cgg			944
Asn Ala Arg Cys Trp Pro Glu Gln Glu Ser Arg Leu Cys Asn Leu Arg			
245	250	255	
cca tgt gat gtg gac atc caa cta cac atc aag gca ggg aag aaa tgc			992
Pro Cys Asp Val Asp Ile Gln Leu His Ile Lys Ala Gly Lys Lys Cys			
260	265	270	
ctg gct gtg tac cag cca gag gag gcc acg aac ttc act ctc gca ggc			1040
Leu Ala Val Tyr Gln Pro Glu Glu Ala Thr Asn Phe Thr Leu Ala Gly			
275	280	285	
tgt gtc agc aca cgc acc tac cga ccc aag tac tgc gga gtc tgt act			1088
Cys Val Ser Thr Arg Thr Tyr Arg Pro Lys Tyr Cys Gly Val Cys Thr			
290	295	300	305
gac aat agg tgt tgc atc ccc tac aag tcc aag acc atc agt gtg gat			1136
Asp Asn Arg Cys Cys Ile Pro Tyr Lys Ser Lys Thr Ile Ser Val Asp			
310	315	320	
ttc cag tgt cca gag ggg cca ggt ttc tcc cgg cag gtc cta tgg att			1184
Phe Gln Cys Pro Glu Gly Pro Gly Phe Ser Arg Gln Val Leu Trp Ile			
325	330	335	
aat gct tgc ttc tgc aac ctg agc tgc agg aat cct aac gat atc ttt			1232

Asn Ala Cys Phe Cys Asn Leu Ser Cys Arg Asn Pro Asn Asp Ile Phe
 340 345 350

gct gac ttg gaa tct tac cct gac ttc gaa gag att gcc aat tag	1277
Ala Asp Leu Glu Ser Tyr Pro Asp Phe Glu Glu Ile Ala Asn	
355 360 365	
 gtgggtgtgt ggctcagggt aaagttccat gctgcaaagc agccagccct ttgtggtcca	1337
ggacttcaca attgagcctt atttcatcta ctccctactc gattctgaat tcggcgtttc	1397
tgttcctgtt ttgacaatcg taatggccca ggagagtgc gtcaggctc agacaatggg	1457
ttccctccttg gggacattct acatcattcc aaggaaaaca catctctgac tggtcacaat	1517
ggaagcaaag cctggcccag ctatgtggc tccagcctgg gcaagttgtc agaagttgt	1577
atgggattgt ccaaggaaaa gcatcagctg aagaaccagt atcatgaagt ctttcctcag	1637
atgccaagcc tagggatgct gggatcctt cagacagatg gatgggattt gggacacagg	1697
aataagctat tattttaccc ttgccaaatg atactatcct gggtatttct gcctaaaaca	1757
tacccaaagt gttcttggc cactgatctg tatatcacaa gtcacccaaac attttccagg	1817
tgaggaccat agttgtgtca ttctgttttgc ctattgaaaa tcattttaaa aagaaggaaa	1877
aaaaaaaaaaaa gaaaagaaaa gaaagtcat tcatttaactt gggcactttc tcctctcacc	1937
ccatattcta taaagggcta aacttgggtt cttgttgc aggaatgtaa ttggaaatgt	1997
cttacttttg cagggagatg gtagccctca attcatcccg tagatggac aaggccagcc	2057
aatcttcaa gccatagctg ggcagggtcac tgaatctgct gctggccaaag ttcttaggac	2117
aattagccaa aatctgggcc tctctctccc tagggttcat gggagtttgtt agggaccgta	2177
gagtgacttg tctgttgc caaaaagtaa gatggaaaga ttttctcatg gcccattaa	2237
gactcttttg aagtctacgc cagacctaac agaatatgtg catcaaacaa acaagtggat	2297
caccctccca tggcctgggt gacctctagc agtcacccag tgactgttgtt aaggccacag	2357
tagtccctgg acccaggaca aatctttttt gttcagtga cctactttac agcctcagtg	2417

tctatgaaga aagttaactc agtttctca tctgaagaca gaagtcgacc agccattcag 2477
aaatggggat ctatttagta gtggtaaacg ttaaagagtt tgtaagctaa agaaaatattt 2537
ttttcctaa gtgataatga ggttgttacc tatttttagag gttagaatttt ctgtcatcat 2597
ccttttattt tgttctacat actaccatt gttctcaata tttgccacac atttactcat 2657
tgaaaacttgc tgataaacaca gaggacttcc cttaatgatt tctgttcttg acactgtgaa 2717
atatcaattc aaagaggcta ataagttcaa tcaaagtac ctatctgaag actcatagcc 2777
agagaagatt gccttcataat ttccccttg ctctggacc ttgtaaacat gtcagggcag 2837
gaaagcatac agaagtcagc agcttgcct cttagtttg gctctctagc cccttcacg 2897
taagaggaga gtgtgtctag gtactaagga tccaacctaa actggacaga aaagggcatg 2957
tgcattatcc cctgtggctc ctcctgcctt ggaatcagaa cttagttaca gcatgcttt 3017
atatgatgat tcagtttgcc ccacaccata catatggca tatggagaa ctatacacac 3077
actcataaat ggatttgtaa gtaggaaagg ggacttgaga tttccctcc ttcctgcaac 3137
ttcccaaagg cctggccta tgcaaggcaa acagtggtgc ttaagatgta tttgggaag 3197
aaaatactat atatatatat tcctatttt ccttagaagc cttttcttcc aggatctcat 3257
cttaacagta agaaatcctc tcttaagaga ggcctagtat tttgagtaaa catatgtca 3317
tatgtgtaca agtacttgta tgtaaatata agtaccact gtgggttatt aattagttaa 3377
attttatgtg gtatcatatt tgatttctt ctattggaaa aatctgcctt aacagctaac 3437
tctgtaaagaa cttccatagg agccataagc tagggcttc ccaggtatcc atcctttt 3497
gggaaactga gctgagcatc ttcaacccaa ggagttaggg tgatcattgg gaataggaga 3557
aaggatggc cagggtagct ccatcgat ttagaaacag acctggcata cagaacgacc 3617
agaggaacca accttcttg aaccaaggga aaaagacttg gatgtaatat atagaagctt 3677
tttctaatacg tcagaaacag actttaattt gatggcctgg ttcaaggaaa gtttggatg 3737
tccattatcg ttaaaaacaa aagtccatta ttgatagctt atttggtgct aagccctacg 3797

gtgcattttg tccggctatc acttagcaga gccatgctca gtacacagtc tttctctatt	3857
caataaatag aaacgctgaa gctcaaaggc actgaggagc tgaggctcag aagcatgtt	3917
agtccactct atcagggggg gaagagatct tgacggaacc taaatgacta ctattggaaa	3977
ctcatatttg aaagcttca gaagtcccac ccccacccca tccccagatg cttagaaact	4037
aaagaagcaa tgaggatgag ctagccttca gtgaagaggt tcactactgc accaagagtg	4097
aatgtcttag gtgtacttag tcattggaca gggagacctg agtgagttt gtaacctgca	4157
gcttaactaaa ctttacaatg agcatttggaa gagccaagac tgcttctcg cgcttactg	4217
acatggcttg cttaatcttc tcagtgagcc caagagtcag ggcgttacca ctgcccatt	4277
tagggctgag aaagcaaaaat ctccaggagt taagtgattt gctcaagttt ttaaccaacc	4337
gaggcactgc agataaactc cgaagcccag tgtcatgtaa catgccatg ccatctctcc	4397
ggacacgcag cccatttcc tggctctaaa ccaaaggctc agagtcacca gaaccaactc	4457
acaggacagt gcagaaattc taatgtcgag ggtgattttaga gactgatcaa agaaagtaat	4517
ttcaaatgat atgattgttt gtaagcaccc tagttattc tggactacat atgcataagag	4577
attgtgaaga acattacagc ctgtgactat aacgttgact tctgtcattt ctttttaaag	4637
acttgttttt ttttttact caaaggaccc acagtgacag ccctgaatgg ttgagaagca	4697
ttgatttagct gtgagtcctg catatgtatg tatgtgtgtg tgtgtgtgtg tatttgtatg	4757
tacttatcta ttttcaaact gtgattgtgt attaaatat tcctcctgcc atttgtaaag	4817
tgattacgca taaagaaaaca ccttgaatg tcctaataaa ggagagctag ccctggcg	4877
gcctgtcaca ttttgcaca ttctcattt ttctcatgtat ctgtgttagca gggaaatgtgt	4937
ttgttcaacc atgatgagtt ttcatgttca aaattctttt tttacagctt ttctccttaa	4997
agcaataaat catcagcaac agt	5020

<211> 367

<212> PRT

<213> Mouse

<400> 22

Met Arg Trp Leu Leu Pro Trp Thr Leu Ala Ala Val Ala Val Leu Arg
1 5 10 15

Val Gly Asn Ile Leu Ala Thr Ala Leu Ser Pro Thr Pro Thr Thr Met
20 25 30

Thr Phe Thr Pro Ala Pro Leu Glu Glu Thr Thr Thr Arg Pro Glu Phe
35 40 45

Cys Lys Trp Pro Cys Glu Cys Pro Gln Ser Pro Pro Arg Cys Pro Leu
50 55 60

Gly Val Ser Leu Ile Thr Asp Gly Cys Glu Cys Cys Lys Ile Cys Ala
65 70 75 80

Gln Gln Leu Gly Asp Asn Cys Thr Glu Ala Ala Ile Cys Asp Pro His
85 90 95

Arg Gly Leu Tyr Cys Asp Tyr Ser Gly Asp Arg Pro Arg Tyr Ala Ile
100 105 110

Gly Val Cys Ala Gln Val Val Gly Val Gly Cys Val Leu Asp Gly Val
115 120 125

Arg Tyr Thr Asn Gly Glu Ser Phe Gln Pro Asn Cys Arg Tyr Asn Cys
130 135 140

Thr Cys Ile Asp Gly Thr Val Gly Cys Thr Pro Leu Cys Leu Ser Pro
145 150 155 160

Arg Pro Pro Arg Leu Trp Cys Arg Gln Pro Arg His Val Arg Val Pro
165 170 175

Gly Gln Cys Cys Glu Gln Trp Val Cys Asp Asp Asp Ala Arg Arg Pro
180 185 190

Arg Gln Thr Ala Leu Leu Asp Thr Arg Ala Phe Ala Ala Ser Gly Ala
195 200 205

Val Glu Gln Arg Tyr Glu Asn Cys Ile Ala Tyr Thr Ser Pro Trp Ser
210 215 220

Pro Cys Ser Thr Thr Cys Gly Leu Gly Ile Ser Thr Arg Ile Ser Asn
225 230 235 240

Val Asn Ala Arg Cys Trp Pro Glu Gln Glu Ser Arg Leu Cys Asn Leu
245 250 255

Arg Pro Cys Asp Val Asp Ile Gln Leu His Ile Lys Ala Gly Lys Lys
260 265 270

Cys Leu Ala Val Tyr Gln Pro Glu Glu Ala Thr Asn Phe Thr Leu Ala
275 280 285

Gly Cys Val Ser Thr Arg Thr Tyr Arg Pro Lys Tyr Cys Gly Val Cys
290 295 300

Thr Asp Asn Arg Cys Cys Ile Pro Tyr Lys Ser Lys Thr Ile Ser Val
305 310 315 320

Asp Phe Gln Cys Pro Glu Gly Pro Gly Phe Ser Arg Gln Val Leu Trp
325 330 335

Ile Asn Ala Cys Phe Cys Asn Leu Ser Cys Arg Asn Pro Asn Asp Ile
340 345 350

Phe Ala Asp Leu Glu Ser Tyr Pro Asp Phe Glu Glu Ile Ala Asn
355 360 365

<210> 23
<211> 1580
<212> DNA
<213> Mouse

<220>
<221> CDS
<222> (318)..(794)
<223>

```

<400> 23
ctgagaagga aaccgcacatct tcagacttct gctcactcac gagaggagct agggtcatcg 60
gaccctaag atccttcac atcgctccga ctcgccgaa cactcctcac cagttcctc 120
agccacagcc ctacctgtga gctccggact tccccggctt tctgtggatg ctcaggcaga 180
ctgcagagac ctagcctagg acagcagtga gggggacact cctctcctct cctctcctct 240
ggtatcagcg tctcccccaa gggggacgag catggtgatt gtgccttgaa ggaccttggc 300
tctggatgtc tgagaag atg ctg gtc atg aag ctg ttc act tgc ttc tta 350
                  Met Leu Val Met Lys Leu Phe Thr Cys Phe Leu
                  1           5           10

```

cag gtc cta gct ggg ttg gct gtg cat tcc cag ggg gcc ctg tct gct . . . 398
 Gln Val Leu Ala Gly Leu Ala Val His Ser Gln Gly Ala Leu Ser Ala
 15 20 25

ggg aac aac tca aca gaa gtg gaa gtg gtg cct ttc aac gaa gtg tgg 446
 Gly Asn Asn Ser Thr Glu Val Glu Val Val Pro Phe Asn Glu Val Trp
 30 35 40

```

ggc cgc agc tac tgt cgccatg gag aag ctgtgt tac atc ttg gat 494
Gly Arg Ser Tyr Cys Arg Pro Met Glu Lys Leu Val Tyr Ile Leu Asp
        45          50          55

```

gaa tac cct gat gag gtg tct cac ata ttc agt ccg tcc tgt gtc ctt		542	
Glu Tyr Pro Asp Glu Val Ser His Ile Phe Ser Pro Ser Cys Val Leu			
60	65	70	75
ctg agt cgc tgt agt ggc tgc tgt ggt gat gaa ggt ctg cac tgt gtg		590	
Leu Ser Arg Cys Ser Gly Cys Cys Gly Asp Glu Gly Leu His Cys Val			
80	85	90	
ccg ata aag aca gcc aac atc act atg cag atc ttg aag att ccc ccc		638	
Pro Ile Lys Thr Ala Asn Ile Thr Met Gln Ile Leu Lys Ile Pro Pro			
95	100	105	
aat cgg gat cca cat ttc tat gtg gag atg aca ttt tct cag gat gtg		686	
Asn Arg Asp Pro His Phe Tyr Val Glu Met Thr Phe Ser Gln Asp Val			
110	115	120	
ctc tgt gaa tgc aga cct att ctg gag acg aca aag gca gaa agg agg		734	
Leu Cys Glu Cys Arg Pro Ile Leu Glu Thr Thr Lys Ala Glu Arg Arg			
125	130	135	
aaa acc aag ggg aag agg aag agg agt aga aac tca cag act gag gaa		782	
Lys Thr Lys Gly Lys Arg Lys Arg Ser Arg Asn Ser Gln Thr Glu Glu			
140	145	150	155
ccc cac ccg tga tgtcattcc cgaggtaac cagccactca gaggagagcc		834	
Pro His Pro			
ccacacccag ctcacgtatt tattaccgtc accctctcag aaccctccct gctggtagct		894	
accctctatt tattagccga ctcgtccctg ctgaatgacg tgccccctcc aagataaggg		954	
gcatggaagg acaagacgct caggaattca gtgcctaaa acagaacgag agagaaagaa		1014	
agaagccagc cacggatctg tgggagcttc ggcttggaa gaagcaagac atggacatgg		1074	
ccttacaagg ggcaagccgc accccagagg ccctggctct ccagggact ggagaagaga		1134	
agaggaggcc tagaacctgc cctgattccc agctccaccc agagagcagc tctggccccc		1194	
gctgcattga aggcatgtag aggggaccca gtctactgta tcctggagat gggacaggac		1254	
attcggctct ggagagcaga gcttgcctgt ggagttgcc cttcagccta gaagtttatg		1314	
cttcacccctt tgcaaaggc ctttgtcccc tctctggAAC acaggcagAG tggcctgggg		1374	

ctgagcagag ggcaggctgg aggagcagta gcccgtggac tttgaccgat acaagtctgg 1434
gttgtgtgtc ttctgtgtac agtacggga agtgagccga ctccctggagg gcccttgcag 1494
ccccaccgggtt gtctctgccg ggactaactg ccaagccaga ttctcttcaa taaagcattc 1554
tagtctggaa aaaaaaaaaaaa aaaaaaa 1580

<210> 24
<211> 158
<212> PRT
<213> Mouse

<400> 24

Met Leu Val Met Lys Leu Phe Thr Cys Phe Leu Gln Val Leu Ala Gly
1 5 10 15

Leu Ala Val His Ser Gln Gly Ala Leu Ser Ala Gly Asn Asn Ser Thr
20 25 30

Glu Val Glu Val Val Pro Phe Asn Glu Val Trp Gly Arg Ser Tyr Cys
35 40 45

Arg Pro Met Glu Lys Leu Val Tyr Ile Leu Asp Glu Tyr Pro Asp Glu
50 55 60

Val Ser His Ile Phe Ser Pro Ser Cys Val Leu Leu Ser Arg Cys Ser
65 70 75 80

Gly Cys Cys Gly Asp Glu Gly Leu His Cys Val Pro Ile Lys Thr Ala
85 90 95

Asn Ile Thr Met Gln Ile Leu Lys Ile Pro Pro Asn Arg Asp Pro His
100 105 110

Phe Tyr Val Glu Met Thr Phe Ser Gln Asp Val Leu Cys Glu Cys Arg
 115 120 125

Pro Ile Leu Glu Thr Thr Lys Ala Glu Arg Arg Lys Thr Lys Gly Lys
 130 135 140

Arg Lys Arg Ser Arg Asn Ser Gln Thr Glu Glu Pro His Pro
 145 150 155

<210> 25

<211> 2879

<212> DNA

<213> Mouse

<220>

<221> CDS

<222> (223)..(2124)

<223>

<400> 25

ggcacgaggg ccacccgagt cgccggcgtc gccacctgca cttggctctg gaccccccgcg 60

gacagagccc cggccggccg ccgcttccccg ccgcctgccc tgcccacctg ccaggtattta 120

ccacttaaag aaaccctttt accggcaaac ctatgctaaa gagtataagt aacaaaggaa 180

accaaacagt tatctgtcaa gtaacaagca tttaatgaca ga atg gct cac ctt 234
 Met Ala His Leu
 1

aag cga cta gta aaa ttg cac att aaa aga cat tac cac aga aag ttc 282
 Lys Arg Leu Val Lys Leu His Ile Lys Arg His Tyr His Arg Lys Phe
 5 10 15 20

tgg aag ctg ggt gca gtc atc ttt ttc ttt tta gta gtt ctg att tta 330
 Trp Lys Leu Gly Ala Val Ile Phe Phe Leu Val Val Leu Ile Leu
 25 30 35

atg caa aga gaa gta agt gtt cag tat tcc aag gag gaa tca aag atg 378
 Met Gln Arg Glu Val Ser Val Gln Tyr Ser Lys Glu Glu Ser Lys Met
 40 45 50

gag agg aac ttg aaa aac aaa aac aaa atg ttg gat ttt atg ctc gaa		426
Glu Arg Asn Leu Lys Asn Lys Asn Lys Met Leu Asp Phe Met Leu Glu		
55	60	65
gct gta aat aat att aaa gat gca atg cca aag atg caa ata gga gcg		474
Ala Val Asn Asn Ile Lys Asp Ala Met Pro Lys Met Gln Ile Gly Ala		
70	75	80
ccc att aag gag aat atc gac gtc cgc gag aga ccc tgt ctg caa ggg		522
Pro Ile Lys Glu Asn Ile Asp Val Arg Glu Arg Pro Cys Leu Gln Gly		
85	90	95
100		
tac tac aca gcc gcg gag ttg aag ccg gtt ttt gat cgc cca cct cag		570
Tyr Tyr Thr Ala Ala Glu Leu Lys Pro Val Phe Asp Arg Pro Pro Gln		
105	110	115
gat tct aac gca cct ggt gct tct ggc aag ccg ttt aag atc acc cac		618
Asp Ser Asn Ala Pro Gly Ala Ser Gly Lys Pro Phe Lys Ile Thr His		
120	125	130
130		
ctc agc ccg gag gag cag aag gag aaa gag cga ggg gaa acg aag cac		666
Leu Ser Pro Glu Glu Gln Lys Glu Lys Glu Arg Gly Glu Thr Lys His		
135	140	145
145		
tgc ttc aac gcc ttt gca agt gac aga att tct ctg cac cgg gac ctt		714
Cys Phe Asn Ala Phe Ala Ser Asp Arg Ile Ser Leu His Arg Asp Leu		
150	155	160
160		
ggg cct gac acc cga cca cct gaa tgt att gaa caa aaa ttt aag cgc		762
Gly Pro Asp Thr Arg Pro Pro Glu Cys Ile Glu Gln Lys Phe Lys Arg		
165	170	175
180		
tgc ccg ccc ctg cct acc acc agt gtc ata ata gtc ttt cac aat gaa		810
Cys Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Val Ile Ile Val Phe His Asn Glu		
185	190	195
195		
gca tgg tcc acg ctg ctt agg acc gtc cac agt gtg ctc tat tct tca		858
Ala Trp Ser Thr Leu Leu Arg Thr Val His Ser Val Leu Tyr Ser Ser		
200	205	210
210		
cct gcc ata ctg ctg aag gag atc att ttg gtg gat gat gct agt gta		906
Pro Ala Ile Leu Leu Lys Glu Ile Ile Leu Val Asp Asp Ala Ser Val		
215	220	225
225		
gac gac tac ctg cat gaa aag ctg gag gaa tac ata aaa cag ttt tct		954

Asp Asp Tyr Leu His Glu Leu Glu Glu Tyr Ile Lys Gln Phe Ser			
230	235	240	
att gtg aaa ata gtc agg cag caa gaa agg aaa ggc ctg atc acc gcg			1002
Ile Val Lys Ile Val Arg Gln Gln Glu Arg Lys Gly Leu Ile Thr Ala			
245	250	255	260
cgg ttg cta ggg gca gct gta gca act gcc gag acg ctc acg ttc tta			1050
Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Ala Thr Ala Glu Thr Leu Thr Phe Leu			
265	270	275	
gat gct cac tgt gag tgc ttc tat ggc tgg ctg gaa cct ctg ctg gcc			1098
Asp Ala His Cys Glu Cys Phe Tyr Gly Trp Leu Glu Pro Leu Leu Ala			
280	285	290	
agg ata gct gag aac tac act gcc gtg gtg agt cca gac atc gca tcc			1146
Arg Ile Ala Glu Asn Tyr Thr Ala Val Val Ser Pro Asp Ile Ala Ser			
295	300	305	
ata gat cta aac aca ttt gaa ttc aac aag cct tct ccg tac gga agc			1194
Ile Asp Leu Asn Thr Phe Glu Phe Asn Lys Pro Ser Pro Tyr Gly Ser			
310	315	320	
aac cat aac cgt aat ttt gac tgg agc ctt tcc ttt ggc tgg gag			1242
Asn His Asn Arg Gly Asn Phe Asp Trp Ser Leu Ser Phe Gly Trp Glu			
325	330	335	340
tca ctt cct gat cat gag aag caa aga agg aaa gat gaa acc tac cca			1290
Ser Leu Pro Asp His Glu Lys Gln Arg Arg Lys Asp Glu Thr Tyr Pro			
345	350	355	
att aag acc ccc acc ttt gca gga ggc ctt ttt tct ata tct aaa aaa			1338
Ile Lys Thr Pro Thr Phe Ala Gly Gly Leu Phe Ser Ile Ser Lys Lys			
360	365	370	
tat ttt gag cac att gga agt tac gat gaa gaa atg gaa atc tgg gga			1386
Tyr Phe Glu His Ile Gly Ser Tyr Asp Glu Glu Met Glu Ile Trp Gly			
375	380	385	
ggt gaa aat ata gaa atg tca ttc cga gtg tgg caa tgt ggt ggg cag			1434
Gly Glu Asn Ile Glu Met Ser Phe Arg Val Trp Gln Cys Gly Gly Gln			
390	395	400	
ttg gag att atg cct tgc tct gtt gga cat gtt ttt cgc agc aaa			1482
Leu Glu Ile Met Pro Cys Ser Val Val Gly His Val Phe Arg Ser Lys			

405	410	415	420	
agc cct cat acc ttc cca aaa ggc acg cag gtg att gct cgt aac caa Ser Pro His Thr Phe Pro Lys Gly Thr Gln Val Ile Ala Arg Asn Gln				1530
425		430	435	
gtt cgc ctt gca gag gtc tgg atg gac gaa tac aag gaa ata ttt tat Val Arg Leu Ala Glu Val Trp Met Asp Glu Tyr Lys Glu Ile Phe Tyr				1578
440	445		450	
agg aga aac aca gat gca gca aaa atc gtt aag caa aaa tca ttt ggt Arg Arg Asn Thr Asp Ala Ala Lys Ile Val Lys Gln Lys Ser Phe Gly				1626
455	460	465		
gat ctt tcc aaa aga ttt gaa ata aag aaa cgc ctt cag tgt aaa aat Asp Leu Ser Lys Arg Phe Glu Ile Lys Lys Arg Leu Gln Cys Lys Asn				1674
470	475	480		
ttt acc tgg tac ctg aac act att tac ccg gaa gcg tat gtg cca gac Phe Thr Trp Tyr Leu Asn Thr Ile Tyr Pro Glu Ala Tyr Val Pro Asp				1722
485	490	495	500	
ctt aat cct gtt ata tct gga tat att aag agt gtg ggt caa cct tta Leu Asn Pro Val Ile Ser Gly Tyr Ile Lys Ser Val Gly Gln Pro Leu				1770
505		510	515	
tgt ctg gat gtt ggt gag aat aac cag gga ggc aaa cca ttg att ctg Cys Leu Asp Val Gly Glu Asn Asn Gln Gly Gly Lys Pro Leu Ile Leu				1818
520		525	530	
tac acg tgc cac ggc ctc ggg gga aat cag tac ttc gag tat tct gct Tyr Thr Cys His Gly Leu Gly Asn Gln Tyr Phe Glu Tyr Ser Ala				1866
535	540		545	
cag cgt gaa atc cgg cac aac atc cag aag gag ctg tgt ctt cat gct Gln Arg Glu Ile Arg His Asn Ile Gln Lys Glu Leu Cys Leu His Ala				1914
550	555	560		
act cag ggt gtc cag ctg aag gca tgt gtc tat aaa ggt cac agg Thr Gln Gly Val Val Gln Leu Lys Ala Cys Val Tyr Lys Gly His Arg				1962
565	570	575	580	
acc atc gcc cct gga gaa cag ata tgg gag att cgg aag gac caa ctt Thr Ile Ala Pro Gly Glu Gln Ile Trp Glu Ile Arg Lys Asp Gln Leu				2010
585		590	595	

cta tat aat cca tta ttt aaa atg tgc ctt tca tca aat gga gag cat	2058
Leu Tyr Asn Pro Leu Phe Lys Met Cys Leu Ser Ser Asn Gly Glu His	
600	605
610	
cca aac tta gtg cca tgt gac gca aca gat cta ctc caa aaa tgg att	2106
Pro Asn Leu Val Pro Cys Asp Ala Thr Asp Leu Leu Gln Lys Trp Ile	
615	620
625	
ttt agc caa aat gaa taa gtgtccctta aaattaagga gttgaaaagg	2154
Phe Ser Gln Asn Glu	
630	
acatacttt cctcataaaaa ctgtgactag gcatacactg tagttgtga aaattatgca	2214
aaagcagcta attgttaactt attccaagtg catttcctta tttatatctt aagatgtcta	2274
tgtagaacctg ctgcagaaac cctggggttt ctgtctgaaa gcacagcaac tagaatacaca	2334
aagacgattc taaaaatgtcc agatgttagaa gagagatgtt tacagtgtga agaaaataat	2394
ttccttagta aagtgaggtg tgggtgtaca cttggggatc tacacacctg catccacacaca	2454
ctcacagctg aaaatgtttt ccctaatttt agggcaata gaaaaagatt tgatactgta	2514
tttttataac tatatagaaa tggatcaatg aaggccagtc atttggcctt tcggtacaaa	2574
ccaggaactt ttatcgatc tagaattcat tgttttaaaa tccaggtaaa cttttgttgt	2634
ctcttggta cttgtctgtc aaatattcc ttaaacatga agttgataag gagaggacta	2694
tttttaacat ttaaattttt ggaaaattta caaatatttt ttagaagccc actccacttg	2754
atgcacatga gtctccccca aatagcttt ctgaagtgac tatactgtgt gttttctcag	2814
agtactttt aaaaaataaa taaactttat aaattattag ctgttaaaaa aaaaaaaaaa	2874
aaaaaa	2879

<210> 26
 <211> 633
 <212> PRT
 <213> Mouse

<400> 26

Met Ala His Leu Lys Arg Leu Val Lys Leu His Ile Lys Arg His Tyr
1 5 10 15

His Arg Lys Phe Trp Lys Leu Gly Ala Val Ile Phe Phe Leu Val
20 25 30

Val Leu Ile Leu Met Gln Arg Glu Val Ser Val Gln Tyr Ser Lys Glu
35 40 45

Glu Ser Lys Met Glu Arg Asn Leu Lys Asn Lys Asn Lys Met Leu Asp
50 55 60

Phe Met Leu Glu Ala Val Asn Asn Ile Lys Asp Ala Met Pro Lys Met
65 70 75 80

Gln Ile Gly Ala Pro Ile Lys Glu Asn Ile Asp Val Arg Glu Arg Pro
85 90 95

Cys Leu Gln Gly Tyr Tyr Thr Ala Ala Glu Leu Lys Pro Val Phe Asp
100 105 110

Arg Pro Pro Gln Asp Ser Asn Ala Pro Gly Ala Ser Gly Lys Pro Phe
115 120 125

Lys Ile Thr His Leu Ser Pro Glu Glu Gln Lys Glu Lys Glu Arg Gly
130 135 140

Glu Thr Lys His Cys Phe Asn Ala Phe Ala Ser Asp Arg Ile Ser Leu
145 150 155 160

His Arg Asp Leu Gly Pro Asp Thr Arg Pro Pro Glu Cys Ile Glu Gln
165 170 175

Lys Phe Lys Arg Cys Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Val Ile Ile Val
180 185 190

Phe His Asn Glu Ala Trp Ser Thr Leu Leu Arg Thr Val His Ser Val
195 200 205

Leu Tyr Ser Ser Pro Ala Ile Leu Leu Lys Glu Ile Ile Leu Val Asp
210 215 220

Asp Ala Ser Val Asp Asp Tyr Leu His Glu Lys Leu Glu Glu Tyr Ile
225 230 235 240

Lys Gln Phe Ser Ile Val Lys Ile Val Arg Gln Gln Glu Arg Lys Gly
245 250 255

Leu Ile Thr Ala Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Ala Thr Ala Glu Thr
260 265 270

Leu Thr Phe Leu Asp Ala His Cys Glu Cys Phe Tyr Gly Trp Leu Glu
275 280 285

Pro Leu Leu Ala Arg Ile Ala Glu Asn Tyr Thr Ala Val Val Ser Pro
290 295 300

Asp Ile Ala Ser Ile Asp Leu Asn Thr Phe Glu Phe Asn Lys Pro Ser
305 310 315 320

Pro Tyr Gly Ser Asn His Asn Arg Gly Asn Phe Asp Trp Ser Leu Ser
325 330 335

Phe Gly Trp Glu Ser Leu Pro Asp His Glu Lys Gln Arg Arg Lys Asp
340 345 350

Glu Thr Tyr Pro Ile Lys Thr Pro Thr Phe Ala Gly Gly Leu Phe Ser
355 360 365

Ile Ser Lys Lys Tyr Phe Glu His Ile Gly Ser Tyr Asp Glu Glu Met
370 375 380

Glu Ile Trp Gly Gly Glu Asn Ile Glu Met Ser Phe Arg Val Trp Gln
385 390 395 400

Cys Gly Gly Gln Leu Glu Ile Met Pro Cys Ser Val Val Gly His Val
405 410 415

Phe Arg Ser Lys Ser Pro His Thr Phe Pro Lys Gly Thr Gln Val Ile
420 425 430

Ala Arg Asn Gln Val Arg Leu Ala Glu Val Trp Met Asp Glu Tyr Lys
435 440 445

Glu Ile Phe Tyr Arg Arg Asn Thr Asp Ala Ala Lys Ile Val Lys Gln
450 455 460

Lys Ser Phe Gly Asp Leu Ser Lys Arg Phe Glu Ile Lys Lys Arg Leu
465 470 475 480

Gln Cys Lys Asn Phe Thr Trp Tyr Leu Asn Thr Ile Tyr Pro Glu Ala
485 490 495

Tyr Val Pro Asp Leu Asn Pro Val Ile Ser Gly Tyr Ile Lys Ser Val
500 505 510

Gly Gln Pro Leu Cys Leu Asp Val Gly Glu Asn Asn Gln Gly Gly Lys
515 520 525

Pro Leu Ile Leu Tyr Thr Cys His Gly Leu Gly Gly Asn Gln Tyr Phe

530	535	540
-----	-----	-----

Glu	Tyr	Ser	Ala
Gln	Arg	Glu	Ile
545		550	
			His
			Asn
			Ile
			Gln
			Lys
			Glu
			Leu
			560

Cys	Leu	His	Ala
Thr	Gln	Gly	Val
565			Val
			Gln
			Leu
			Lys
			Ala
			Cys
			Val
			Tyr
			575

Lys	Gly	His	Arg
Thr	Ile	Ala	Pro
580			Gly
			Glu
			Gln
			Ile
			Trp
			Glu
			Ile
			Arg
			590

Lys	Asp	Gln	Leu
Leu	Tyr	Asn	Pro
595			Leu
			Phe
			Lys
			Met
			Cys
			Leu
			Ser
			Ser
			605

Asn	Gly	Glu	His
Pro	Asn	Leu	Val
610			Pro
			Cys
			Asp
			Ala
			Thr
			Asp
			Leu
			Leu
			620

Gln	Lys	Trp
Ile	Phe	Ser
625		Gln
		Asn
		Glu
		630

<210> 27

<211> 5540

<212> DNA

<213> human

<220>

<221> CDS

<222> (144)..(1838)

<223>

<400> 27

aattgcttcc ggggagttgc gagggagcga ggggaaataa aggacccgcg aggaagggcc 60

cgcggatggc gcgtccctga gggtcggtgc gagttcgccg agcgtggaa ggagcggacc 120

ctgctctccc cgggctgcgg gcc atg gcc acg gcg gag cgg aga gcc ctc ggc 173
Met Ala Thr Ala Glu Arg Arg Ala Leu Gly
1 5 10

atc ggc ttc cag tgg ctc tct ttg gcc act ctg gtg ctc atc tgc gcc Ile Gly Phe Gln Trp Leu Ser Leu Ala Thr Leu Val Leu Ile Cys Ala	15 20 25	231
ggg caa ggg gga cgc agg gag gat ggg ggt cca gcc tgc tac ggc gga Gly Gln Gly Gly Arg Arg Glu Asp Gly Gly Pro Ala Cys Tyr Gly Gly	30 35 40	269
ttt gac ctg tac ttc att ttg gac aaa tca gga agt gtg ctg cac cac Phe Asp Leu Tyr Phe Ile Leu Asp Lys Ser Gly Ser Val Leu His His	45 50 55	317
tgg aat gaa atc tat tac ttt gtg gaa cag ttg gct cac aaa ttc atc Trp Asn Glu Ile Tyr Tyr Phe Val Glu Gln Leu Ala His Lys Phe Ile	60 65 70	365
agc cca cag ttg aga atg tcc ttt att gtt ttc tcc acc cga gga aca Ser Pro Gln Leu Arg Met Ser Phe Ile Val Phe Ser Thr Arg Gly Thr	75 80 85 90	413
acc tta atg aaa ctg aca gaa gac aga gaa caa atc cgt caa ggc cta Thr Leu Met Lys Leu Thr Glu Asp Arg Glu Gln Ile Arg Gln Gly Leu	95 100 105	461
gaa gaa ctc cag aaa gtt ctg cca gga gga gac act tac atg cat gaa Glu Glu Leu Gln Lys Val Leu Pro Gly Gly Asp Thr Tyr Met His Glu	110 115 120	509
gga ttt gaa agg gcc agt gag cag att tat tat gaa aac aga caa ggg Gly Phe Glu Arg Ala Ser Glu Gln Ile Tyr Tyr Glu Asn Arg Gln Gly	125 130 135	557
tac agg aca gcc agc gtc atc att gct ttg act gat gga gaa ctc cat Tyr Arg Thr Ala Ser Val Ile Ile Ala Leu Thr Asp Gly Glu Leu His	140 145 150	605
gaa gat ctc ttt ttc tat tca gag agg gag gct aat agg tct cga gat Glu Asp Leu Phe Phe Tyr Ser Glu Arg Glu Ala Asn Arg Ser Arg Asp	155 160 165 170	653
ctt ggt gca att gtt tac tgt gtt ggt gtg aaa gat ttc aat gag aca Leu Gly Ala Ile Val Tyr Cys Val Gly Val Lys Asp Phe Asn Glu Thr	175 180 185	701

cag ctg gcc cgg att gcg gac agt aag gat cat gtg ttt ccc gtg aat Gln Leu Ala Arg Ile Ala Asp Ser Lys Asp His Val Phe Pro Val Asn 190 195 200	749
 gac ggc ttt cag gct ctg caa ggc atc atc cac tca att ttg aag aag Asp Gly Phe Gln Ala Leu Gln Gly Ile Ile His Ser Ile Leu Lys Lys 205 210 215	797
 tcc tgc atc gaa att cta gca gct gaa cca tcc acc ata tgt gca gga Ser Cys Ile Glu Ile Leu Ala Ala Glu Pro Ser Thr Ile Cys Ala Gly 220 225 230	845
 gag tca ttt caa gtt gtc gtg aga gga aac ggc ttc cga cat gcc cgc Glu Ser Phe Gln Val Val Arg Gly Asn Gly Phe Arg His Ala Arg 235 240 245 250	893
 aac gtg gac agg gtc ctc tgc agc ttc aag atc aat gac tcg gtc aca Asn Val Asp Arg Val Leu Cys Ser Phe Lys Ile Asn Asp Ser Val Thr 255 260 265	941
 ctc aat gag aag ccc ttt tct gtg gaa gat act tat tta ctg tgt cca Leu Asn Glu Lys Pro Phe Ser Val Glu Asp Thr Tyr Leu Leu Cys Pro 270 275 280	989
 gcg cct atc tta aaa gaa gtt ggc atg aaa gct gca ctc cag gtc agc Ala Pro Ile Leu Lys Glu Val Gly Met Lys Ala Ala Leu Gln Val Ser 285 290 295	1037
 atg aac gat ggc ctc tct ttt atc tcc agt tct gtc atc atc acc acc Met Asn Asp Gly Leu Ser Phe Ile Ser Ser Val Ile Ile Thr Thr 300 305 310	1085
 aca cac tgt tct gac ggt tcc atc ctg gcc atc gcc ctg ctg atc ctg Thr His Cys Ser Asp Gly Ser Ile Leu Ala Ile Ala Leu Leu Ile Leu 315 320 325 330	1133
 ttc ctg ctc cta gcc ctg gct ctc ctc tgg tgg ttc tgg ccc ctc tgc Phe Leu Leu Leu Ala Leu Leu Trp Trp Phe Trp Pro Leu Cys 335 340 345	1181
 tgc act gtg att atc aag gag gtc cct cca ccc cct gcc gag gag agt Cys Thr Val Ile Ile Lys Glu Val Pro Pro Pro Pro Ala Glu Glu Ser 350 355 360	1229
 gag gaa gaa gat gat gat ggt ctg cct aag aaa aag tgg cca acg gta	1277

Glu	Glu	Glu	Asp	Asp	Asp	Gly	Leu	Pro	Lys	Lys	Lys	Trp	Pro	Thr	Val	
365							370					375				
gac gcc tct tat tat ggt ggg aga ggc gtt gga ggc att aaa aga atg															1325	
Asp	Ala	Ser	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Arg	Gly	Val	Gly	Gly	Ile	Lys	Arg	Met	
380					385					390						
gag gtt cgt tgg gga gaa aag ggc tcc aca gaa gaa ggt gct aag ttg															1373	
Glu	Val	Arg	Trp	Gly	Glu	Lys	Gly	Ser	Thr	Glu	Glu	Gly	Ala	Lys	Leu	
395					400				405				410			
gaa aag gca aag aat gca aga gtc aag atg ccg gag cag gaa tat gaa															1421	
Glu	Lys	Ala	Lys	Asn	Ala	Arg	Val	Lys	Met	Pro	Glu	Gln	Glu	Tyr	Glu	
415					420				425							
ttc cct gag ccg cga aat ctc aac aac aat atg cgt cgg cct tct tcc															1469	
Phe	Pro	Glu	Pro	Arg	Asn	Leu	Asn	Asn	Asn	Met	Arg	Arg	Pro	Ser	Ser	
430					435					440						
ccc cgg aag tgg tac tct cca atc aag gga aaa ctc gat gcc ttg tgg															1517	
Pro	Arg	Lys	Trp	Tyr	Ser	Pro	Ile	Lys	Gly	Lys	Leu	Asp	Ala	Leu	Trp	
445					450				455							
gtc cta ctg agg aaa gga tat gat cgt gtg tct gtg atg cgt cca cag															1565	
Val	Leu	Leu	Arg	Lys	Gly	Tyr	Asp	Arg	Val	Ser	Val	Met	Arg	Pro	Gln	
460					465				470							
cca gga gac acg ggg cgc tgc atc aac ttc acc agg gtc aag aac aac															1613	
Pro	Gly	Asp	Thr	Gly	Arg	Cys	Ile	Asn	Phe	Thr	Arg	Val	Lys	Asn	Asn	
475					480				485			490				
cag cca gcc aag tac cca ctc aac aac gcc tac cac acc tcc tcg ccg															1661	
Gln	Pro	Ala	Lys	Tyr	Pro	Leu	Asn	Asn	Ala	Tyr	His	Thr	Ser	Pro		
495					500				505							
cct cct gcc ccc atc tac act ccc cca cct cct gcg ccc cac tgc cct															1709	
Pro	Pro	Ala	Pro	Ile	Tyr	Thr	Pro	Pro	Pro	Pro	Ala	Pro	His	Cys	Pro	
510					515					520						
ccc ccg ccc ccc agc gcc cct acc cct ccc atc ccg tcc cca cct tcc															1757	
Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	Ala	Pro	Thr	Pro	Pro	Ile	Pro	Ser	Pro	Pro	Ser	
525					530					535						
acc ctt ccc cct ccc ccc cag gct cca cct ccc aac agg gca cct cct															1805	
Thr	Leu	Pro	Pro	Pro	Pro	Gln	Ala	Pro	Pro	Pro	Asn	Arg	Ala	Pro	Pro	

540	545	550	
ccc tcc cgc cct cct cca agg cct tct gtc tag agcccaaagt			1858
Pro Ser Arg Pro Pro Pro Arg Pro Ser Val			
555	560		
ggctctctca gaaacttcag gagatgttag aacaagtctt tccagttaga gaagaggagt			1918
ggtgataaag cccactgacc ttcacacatt ctaaaaattg gttggcaatg ccagtatacc			1978
aacaatcatg atcagctgaa agaaacagat attttaaatt gccagaaaac aaatgtatgag			2038
gcaactacag tcagatttat agccagccat ctatcacctc tagaaggttc cagagacagt			2098
gaaactgcaa gatgctctca acaggattat gtctcatgga gaccagtaag aaaatcattt			2158
atctgaaggt gaaatgcaga gttggataag aaatacattt ctgggtttct aaaatgctgc			2218
cttcctgcct ctactccacc tccatccctg gactttggac cttggcccta ggagcctaag			2278
gaccttcacc cctgtgcacc acccaagaaa gagaaaaact ttgcctacaa ctttgaaat			2338
gctgggtcc ctgggtgtgt aagaaaactca acatcagacg ggtatgcaga aggtatgttct			2398
tctgggattt gcaggtacat aaaaaatgta tggcatcttt tccttgc当地 ttcttccagt			2458
ttccaagtga gaaggggagc aggtgttac tgatggaaaa ggtatgtgc tatgttgatg			2518
tgtaagtgaa atcagttgtg tgcaatagac agggcgat tcatggagc atcagccagt			2578
ttctaaaacc cacaggccat cagcagctag aggtggctgg cttggccag acatggaccc			2638
taaatcaaca gacaatggca ttgtcgaaga gcaacctgtt aatgaatcat gttaaaaatc			2698
aaggtttggc ttcaagttaa atcacttgag gtatgaagtt tatcctgttt tccagagata			2758
aacataagtt gatcttccca aaataccatc attaggacct atcacacaat atcactagtt			2818
ttttttgttt gtttgtttt tgttttttt cttggtaaag ccatgcacca cagacttctg			2878
ggcagagctg agagacaatg gtcctgacat aataaggatc tttgattaac cccataagg			2938
catgtgtgtg tatacaaata tacttcttt tggctttcg acatagaacc tcagctgtta			2998
accaagggga aatacatcag atctgcaaca cagaaatgct ctgcctgaaa tttccaccat			3058

gcctaggact cacccattt atccaggtct ttctggatct gtttaatcaa taagccstat 3118
aatcaactgc taaacactgg gcttcatcac ccagggataa aaacagagat cattgtcttg 3178
gacctcctgc atcagcctat tcaaaattat ctctctctct agctttccac aaatcctaaa 3238
attcctgtcc caagccaccc aaattctcag atctttctg gaacaaggca gaatataaaa 3298
taaatataca ttttagtggct tgggctatgg tctccaaaga tccttcaaaaa atacatcaag 3358
ccagcttcat tcactcactt tacttagaac agagatataa gggcctggga tgcatttatt 3418
ttatcaatac caattttgt ggccatggca gacattgcta atcaatcaca gcactatttc 3478
ctattaagcc cactgatttc ttcacaatcc ttctcaaatt acaattccaa agagccgcca 3538
ctcaacagtc agatgaaccc aacagtcaaa tgagagaaaat gaaccctact tgctatct 3598
atcttagaaa gcaaaaacaa acaggagttt ccagggagaa tgggaaagcc agggggcata 3658
aaaggtacag tcagggaaa atagatctag gcagagtgcc ttagtcaggg accacggcg 3718
ctgaatctgc agtgccaaca ccaaactgac acatctccag gtgtacctcc aaccctagcc 3778
ttctcccaca gctgcctaca acagagtctc ccagccttct cagagagcta aaaccagaaa 3838
tttccagact catgaaagca accccccagc ctctccccaa ccctggcgca ttgtctaatt 3898
tttagaacac taggcttctt ct当地atgta gttcctcata agcaggggcc agaatatctc 3958
agccacctgc agtgacattg ctggaccctt gaaaaccatt ccataggaga atgggttccc 4018
caggctcaca gtgtagagac attgagccca tcacaactgt tttgactgct ggcagtctaa 4078
aacagtccac ccacccatg gcaactgccgc gtgattcccg cggccattca gaagttcaag 4138
ccgagatgct gacgttgctg agcaacgaga tggtagcat cagtgcataat gcaccattca 4198
gcacatcagt catatgcccgt gtgcagttac aagatgttgtt ttcggcaaag cattttgatg 4258
gaatagggaa ctgcaaatgt atgatgattt tgaaaaggct cagcaggatt tggctttaaa 4318
ccgactcagt gtgtcatccc cggttattta gaattacagt taagaaggag aaacttctat 4378

aagactgtat gaacaagggtg atatcttcat agtgggctat tacaggcagg aaaatgttt	4438
aactggttta caaaatccat caatacttgt gtcatccct gtaaaaggca ggagacatgt	4498
gattatgatc aggaaactgc acaaaattat tggttcagc ccccggttta ttgtcccttt	4558
gaactgtttt ttttttatta aagccaaattt tgtgttgtat atatttgtat tccatgttt	4618
agatggaagc atttcctatc cagtgtaat aaaaagaaca gttgttagtaa attattataa	4678
agccgatgat atttcatggc aggttattct accaagctgt gcttggttggg tttccatg	4738
actgtattgc ttttataaat gtacaaatag ttactgaaat gacgagaccc ttgtttgcac	4798
agcattaata agaaccttga taagaaccat attctgttga cagccagctc acagtttctt	4858
gcctgaagct tggtgcaccc tccagtgaga cacaagatct ctctttacc aaagttgaga	4918
acagagctgg tggattaatt aatagtcctc gatatctggc catggtaac ctcattgtaa	4978
ctatcatcag aatggcaga gatgatctt aagtgtcaca tacactaaag tccaaacact	5038
atgtcagatg gggtaaaat ccattaaaga acaggaaaaa ataattataa gatgataagc	5098
aaatgtttca gcccaatgtc aacccagttt aaaaaaaaaat taatgtgtg taaaatggtt	5158
gaattagttt gcaaactata taaagacata tgcagtaaaa agtctgttta tgcacatcct	5218
gtgggaatgg agtgttctaa ccaattgcct tttcttggta tctgagctct cctatattat	5278
catactcaga taaccaaattt aaaagaattha gaatatgatt ttaatacac ttaacattaa	5338
actcttctaa ctttcttctt tctgtgataa ttcaagat agttatggat cttcaatgcc	5398
tctgagtcata tggtataaaa aatcagttat cactatacca tgctatagga gactggcaaa	5458
aacctgtaca atgacaaccc tggaaagttgc tttttttaaaa aaaataataa atttcttaaa	5518
tcaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaa aa	5540

<210> 28
<211> 564
<212> PRT
<213> human

<400> 28

Met Ala Thr Ala Glu Arg Arg Ala Leu Gly Ile Gly Phe Gln Trp Leu
1 5 10 15

Ser Leu Ala Thr Leu Val Leu Ile Cys Ala Gly Gln Gly Arg Arg
20 25 30

Glu Asp Gly Gly Pro Ala Cys Tyr Gly Gly Phe Asp Leu Tyr Phe Ile
35 40 45

Leu Asp Lys Ser Gly Ser Val Leu His His Trp Asn Glu Ile Tyr Tyr
50 55 60

Phe Val Glu Gln Leu Ala His Lys Phe Ile Ser Pro Gln Leu Arg Met
65 70 75 80

Ser Phe Ile Val Phe Ser Thr Arg Gly Thr Thr Leu Met Lys Leu Thr
85 90 95

Glu Asp Arg Glu Gln Ile Arg Gln Gly Leu Glu Glu Leu Gln Lys Val
100 105 110

Leu Pro Gly Gly Asp Thr Tyr Met His Glu Gly Phe Glu Arg Ala Ser
115 120 125

Glu Gln Ile Tyr Tyr Glu Asn Arg Gln Gly Tyr Arg Thr Ala Ser Val
130 135 140

Ile Ile Ala Leu Thr Asp Gly Glu Leu His Glu Asp Leu Phe Phe Tyr
145 150 155 160

Ser Glu Arg Glu Ala Asn Arg Ser Arg Asp Leu Gly Ala Ile Val Tyr
165 170 175

Cys Val Gly Val Lys Asp Phe Asn Glu Thr Gln Leu Ala Arg Ile Ala
180 185 190

Asp Ser Lys Asp His Val Phe Pro Val Asn Asp Gly Phe Gln Ala Leu
195 200 205

Gln Gly Ile Ile His Ser Ile Leu Lys Lys Ser Cys Ile Glu Ile Leu
210 215 220

Ala Ala Glu Pro Ser Thr Ile Cys Ala Gly Glu Ser Phe Gln Val Val
225 230 235 240

Val Arg Gly Asn Gly Phe Arg His Ala Arg Asn Val Asp Arg Val Leu
245 250 255

Cys Ser Phe Lys Ile Asn Asp Ser Val Thr Leu Asn Glu Lys Pro Phe
260 265 270

Ser Val Glu Asp Thr Tyr Leu Leu Cys Pro Ala Pro Ile Leu Lys Glu
275 280 285

Val Gly Met Lys Ala Ala Leu Gln Val Ser Met Asn Asp Gly Leu Ser
290 295 300

Phe Ile Ser Ser Val Ile Ile Thr Thr Thr His Cys Ser Asp Gly
305 310 315 320

Ser Ile Leu Ala Ile Ala Leu Leu Ile Leu Phe Leu Leu Leu Ala Leu
325 330 335

Ala Leu Leu Trp Trp Phe Trp Pro Leu Cys Cys Thr Val Ile Ile Lys
340 345 350

Glu Val Pro Pro Pro Ala Glu Glu Ser Glu Glu Glu Asp Asp Asp
355 360 365

Gly Leu Pro Lys Lys Trp Pro Thr Val Asp Ala Ser Tyr Tyr Gly
370 375 380

Gly Arg Gly Val Gly Gly Ile Lys Arg Met Glu Val Arg Trp Gly Glu
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Glu Glu Gly Ala Lys Leu Glu Lys Ala Lys Asn Ala
405 410 415

Arg Val Lys Met Pro Glu Gln Glu Tyr Glu Phe Pro Glu Pro Arg Asn
420 425 430

Leu Asn Asn Asn Met Arg Arg Pro Ser Ser Pro Arg Lys Trp Tyr Ser
435 440 445

Pro Ile Lys Gly Lys Leu Asp Ala Leu Trp Val Leu Leu Arg Lys Gly
450 455 460

Tyr Asp Arg Val Ser Val Met Arg Pro Gln Pro Gly Asp Thr Gly Arg
465 470 475 480

Cys Ile Asn Phe Thr Arg Val Lys Asn Asn Gln Pro Ala Lys Tyr Pro
485 490 495

Leu Asn Asn Ala Tyr His Thr Ser Ser Pro Pro Pro Ala Pro Ile Tyr
500 505 510

Thr Pro Pro Pro Ala Pro His Cys Pro Pro Pro Pro Pro Ser Ala
515 520 525

Pro Thr Pro Pro Ile Pro Ser Pro Pro Ser Thr Leu Pro Pro Pro Pro
 530 535 540

Gln Ala Pro Pro Pro Asn Arg Ala Pro Pro Pro Ser Arg Pro Pro Pro
 545 550 555 560

Arg Pro Ser Val

<210> 29

<211> 1433

<212> DNA

<213> human

<220>

<221> CDS

<222> (148)..(900)

<223>

<400> 29

tgtgtgtgtg tgtgtgtgag cgcgcgcgcg cgcgcgcgtg tgtactcgtg cgtgtgcctg 60

tgtgtgcctg ggagtgacct cacagctgcc ggaacataaa gactcacagg tccgcctccc 120

aggctcaaag ctggctctgc aggggac atg aga ggc aca ccg aag acc cac ctc 174
 Met Arg Gly Thr Pro Lys Thr His Leu
 1 5

ctg gcc ttc tcc ctc ctc tgc ctc tca aag gtg cgt acc cag ctg 222
 Leu Ala Phe Ser Leu Leu Cys Leu Leu Ser Lys Val Arg Thr Gln Leu
 10 15 20 25

tgc ccg aca cca tgt acc tgc ccc tgg cca cct ccc cga tgc ccg ctg 270
 Cys Pro Thr Pro Cys Thr Cys Pro Trp Pro Pro Pro Arg Cys Pro Leu
 30 35 40

gga gta ccc ctg gtg ctg gat ggc tgt ggc tgc tgc cgg gta tgt gca 318
 Gly Val Pro Leu Val Leu Asp Gly Cys Gly Cys Cys Arg Val Cys Ala
 45 50 55

cgg cgg ctg ggg gag ccc tgc gac caa ctc cac gtc tgc gac gcc agc 366
 Arg Arg Leu Gly Glu Pro Cys Asp Gln Leu His Val Cys Asp Ala Ser

60	65	70	
cag ggc ctg gtc tgc cag ccc ggg gca gga ccc ggt ggc cgg ggg gcc Gln Gly Leu Val Cys Gln Pro Gly Ala Gly Pro Gly Gly Arg Gly Ala			414
75	80	85	
ctg tgc ctc ttg gca gag gac gac agc agc tgt gag gtg aac ggc cgc Leu Cys Leu Leu Ala Glu Asp Asp Ser Ser Cys Glu Val Asn Gly Arg			462
90	95	100	105
ctg tat cgg gaa ggg gag acc ttc cag ccc cac tgc agc atc cgc tgc Leu Tyr Arg Glu Gly Glu Thr Phe Gln Pro His Cys Ser Ile Arg Cys			510
110	115	120	
cgc tgc gag gac ggc ggc ttc acc tgc gtg ccg ctg tgc agc gag gat Arg Cys Glu Asp Gly Gly Phe Thr Cys Val Pro Leu Cys Ser Glu Asp			558
125	130	135	
gtg cgg ctg ccc agc tgg gac tgc ccc cac ccc agg agg gtc gag gtc Val Arg Leu Pro Ser Trp Asp Cys Pro His Pro Arg Arg Val Glu Val			606
140	145	150	
ctg ggc aag tgc tgc cct gag tgg gtg tgc ggc caa gga ggg gga ctg Leu Gly Lys Cys Cys Pro Glu Trp Val Cys Gly Gln Gly Gly Leu			654
155	160	165	
ggg acc cag ccc ctt cca gcc caa gga ccc cag ttt tct ggc ctt gtc Gly Thr Gln Pro Leu Pro Ala Gln Gly Pro Gln Phe Ser Gly Leu Val			702
170	175	180	185
tct tcc ctg ccc cct ggt gtc ccc tgc cca gaa tgg agc acg gcc tgg Ser Ser Leu Pro Pro Gly Val Pro Cys Pro Glu Trp Ser Thr Ala Trp			750
190	195	200	
gga ccc tgc tcg acc acc tgt ggg ctg ggc atg gcc acc cgg gtg tcc Gly Pro Cys Ser Thr Cys Gly Leu Gly Met Ala Thr Arg Val Ser			798
205	210	215	
aac cag aac cgc ttc tgc cga ctg gag acc cag cgc cgc ctg tgc ctg Asn Gln Asn Arg Phe Cys Arg Leu Glu Thr Gln Arg Arg Leu Cys Leu			846
220	225	230	
tcc agg ccc tgc cca ccc tcc agg ggt cgc agt cca caa aac agt gcc Ser Arg Pro Cys Pro Pro Ser Arg Gly Arg Ser Pro Gln Asn Ser Ala			894
235	240	245	

ttc tag agccgggctg ggaatgggaa cacgggtgcc accatccccca gctggtggcc 950
 Phe
 250

ctgtgcctgg gccctggct gatggaagat ggtccgtgcc caggcccttg gctgcaggca 1010
 acacttttagc ttgggtccac catgcagaac accaatatta acacgctgcc tggtctgtct 1070
 ggatcccggag gtatggcaga ggtgcaagac ctagtcccct ttcctctaac tcactgccta 1130
 ggaggctggc caaggtgtcc agggtcctct agcccactcc ctgcctacac acacagccta 1190
 tatcaaacat gcacacgggc gagcttctc tccgacttcc cctggcaag agatgggaca 1250
 agcagtccct taatattgag gtcgcagcag gtgctggct ggactggcca ttttctggg 1310
 ggttaggatga agagaaggca cacagagatt ctggatctcc tgctgcctt tctggagtt 1370
 gtaaaattgt tcctgaatac aagcctatgc gtaaaaaaaaaaaaaaa 1430
 aaa 1433

<210> 30
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> human

<400> 30

Met Arg Gly Thr Pro Lys Thr His Leu Leu Ala Phe Ser Leu Leu Cys
 1 5 10 15

Leu Leu Ser Lys Val Arg Thr Gln Leu Cys Pro Thr Pro Cys Thr Cys
 20 25 30

Pro Trp Pro Pro Pro Arg Cys Pro Leu Gly Val Pro Leu Val Leu Asp
 35 40 45

Gly Cys Gly Cys Cys Arg Val Cys Ala Arg Arg Leu Gly Glu Pro Cys
 50 55 60

Asp Gln Leu His Val Cys Asp Ala Ser Gln Gly Leu Val Cys Gln Pro
65 70 75 80

Gly Ala Gly Pro Gly Gly Arg Gly Ala Leu Cys Leu Leu Ala Glu Asp
85 90 95

Asp Ser Ser Cys Glu Val Asn Gly Arg Leu Tyr Arg Glu Gly Glu Thr
100 105 110

Phe Gln Pro His Cys Ser Ile Arg Cys Arg Cys Glu Asp Gly Gly Phe
115 120 125

Thr Cys Val Pro Leu Cys Ser Glu Asp Val Arg Leu Pro Ser Trp Asp
130 135 140

Cys Pro His Pro Arg Arg Val Glu Val Leu Gly Lys Cys Cys Pro Glu
145 150 155 160

Trp Val Cys Gly Gln Gly Gly Leu Gly Thr Gln Pro Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Gly Pro Gln Phe Ser Gly Leu Val Ser Ser Leu Pro Pro Gly Val
180 185 190

Pro Cys Pro Glu Trp Ser Thr Ala Trp Gly Pro Cys Ser Thr Thr Cys
195 200 205

Gly Leu Gly Met Ala Thr Arg Val Ser Asn Gln Asn Arg Phe Cys Arg
210 215 220

Leu Glu Thr Gln Arg Arg Leu Cys Leu Ser Arg Pro Cys Pro Pro Ser
225 230 235 240

Arg Gly Arg Ser Pro Gln Asn Ser Ala Phe
245 250

<210> 31
<211> 2502
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (55)..(2154)
<223>

<400> 31
gaattcgtgg gtcgtgctgc gtcgacaacg gtagtgacgc gtattgcctg gagg atg 57
Met
1

gcg gac gcc ggc att cgc cgc gtg gtt ccc agc gac ctg tat ccc ctc 105
Ala Asp Ala Gly Ile Arg Arg Val Val Pro Ser Asp Leu Tyr Pro Leu
5 10 15

gtg ctc ggc ttc ctg cgc gat aac caa ctc tca gag gtg gcc aat aag 153
Val Leu Gly Phe Leu Arg Asp Asn Gln Leu Ser Glu Val Ala Asn Lys
20 25 30

ttc gcc aaa gcg aca gga gct aca cag cag gat gcc aat gcc tct tcc 201
Phe Ala Lys Ala Thr Gly Ala Thr Gln Gln Asp Ala Asn Ala Ser Ser
35 40 45

ctc tta gac atc tat agc ttc tgg ctc aag tct gcc aag gtc cca gag 249
Leu Leu Asp Ile Tyr Ser Phe Trp Leu Lys Ser Ala Lys Val Pro Glu
50 55 60 65

cga aag tta cag gca aat gga cca gtg gct aag aaa gct aag aag aag 297
Arg Lys Leu Gln Ala Asn Gly Pro Val Ala Lys Lys Ala Lys Lys Lys
70 75 80

gcc tca tcc agt gac agt gag gac agc agc gag gag gag gaa gtt 345
Ala Ser Ser Ser Asp Ser Glu Asp Ser Ser Glu Glu Glu Glu Glu Val
85 90 95

caa ggg cct cca gca aag aag gct gct gta cct gcc aag cga gtc ggt 393

Gln	Gly	Pro	Pro	Ala	Lys	Lys	Ala	Ala	Val	Pro	Ala	Lys	Arg	Val	Gly		
100				105					110								
ctg	cct	cct	ggg	aag	gct	gca	gcc	aaa	gca	tca	gag	agt	agc	agc	agt	441	
Leu	Pro	Pro	Gly	Lys	Ala	Ala	Ala	Lys	Ala	Ser	Glu	Ser	Ser	Ser			
115					120					125							
gaa	gag	tcc	aga	gat	gat	gat	gag	gag	gac	caa	aag	aaa	cag	cct		489	
Glu	Glu	Ser	Arg	Asp	Asp	Asp	Asp	Asp	Glu	Glu	Asp	Gln	Lys	Lys	Gln	Pro	
130				135					140			145					
gtc	cag	aag	gga	gtt	aag	ccc	caa	gcc	aag	gca	gcc	aaa	gct	cct	cct	537	
Val	Gln	Lys	Gly	Val	Lys	Pro	Gln	Ala	Lys	Ala	Ala	Lys	Ala	Pro	Pro		
150					155				160								
aag	aag	gcc	aag	agc	tct	gat	tct	gat	tct	gac	tca	agc	tcc	gag	gat	585	
Lys	Lys	Ala	Lys	Ser	Ser	Asp	Ser	Asp	Ser	Asp	Ser	Ser	Ser	Glu	Asp		
165					170				175								
gag	cca	cca	aag	aac	cag	aag	cca	aag	ata	aca	cct	gtg	aca	gtt	aaa	633	
Glu	Pro	Pro	Lys	Asn	Gln	Lys	Pro	Lys	Ile	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Lys		
180				185					190								
gct	cag	act	aaa	gcc	cct	ccc	aaa	cca	gct	cga	gca	gca	cct	aaa	ata	681	
Ala	Gln	Thr	Lys	Ala	Pro	Pro	Lys	Pro	Ala	Arg	Ala	Ala	Pro	Lys	Ile		
195				200					205								
gcc	aat	ggt	aaa	gca	gcc	agt	agc	agc	agt	agc	agc	agc	agc	agc	agt	729	
Ala	Asn	Gly	Lys	Ala	Ala	Ser											
210				215				220			225						
agc	agt	gat	gac	tca	gag	gag	gag	aag	gca	gca	gcc	acc	ccc	aag	aag	777	
Ser	Ser	Asp	Asp	Ser	Glu	Glu	Lys	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Pro	Lys	Lys		
230					235				240								
act	gta	cct	aaa	aag	caa	gtt	gtg	gcc	aaa	gcc	cca	gtg	aaa	gca	gct	825	
Thr	Val	Pro	Lys	Lys	Gln	Val	Val	Ala	Lys	Ala	Pro	Val	Lys	Ala	Ala		
245				250				255									
acc	acc	cct	acc	cgg	aag	agt	tct	agc	agt	gag	gat	tcc	tcc	agt	gac	873	
Thr	Thr	Pro	Thr	Arg	Lys	Ser	Ser	Ser	Ser	Glu	Asp	Ser	Ser	Ser	Asp		
260				265					270								
gag	gaa	gag	gag	caa	aaa	aaa	ccc	atg	aaa	aat	aaa	cca	ggt	ccc	tac	921	
Glu	Glu	Glu	Glu	Gln	Lys	Lys	Pro	Met	Lys	Asn	Lys	Pro	Gly	Pro	Tyr		

275	280	285	
agt tac gcc ccc ccg cct tct gct ccc cca cca aag aag tct ctg gga Ser Tyr Ala Pro Pro Pro Ser Ala Pro Pro Pro Lys Lys Ser Leu Gly			969
290	295	300	305
acc cag cct ccc aag aag gct gtg gag aag cag cag cct gtg gaa agc Thr Gln Pro Pro Lys Lys Ala Val Glu Lys Gln Gln Pro Val Glu Ser			1017
310	315		320
agt gaa gac agc agt gat gag tct gat tca agt tct gaa gaa gag aag Ser Glu Asp Ser Ser Asp Glu Ser Asp Ser Ser Glu Glu Glu Lys			1065
325	330		335
aaa ccc cca act aag gca gta gtc tct aaa gca acc act aaa cca cct Lys Pro Pro Thr Lys Ala Val Val Ser Lys Ala Thr Thr Lys Pro Pro			1113
340	345		350
cca gca aag aaa gca gca gag agc tct tca gac agc tca gac tct gac Pro Ala Lys Lys Ala Ala Glu Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp			1161
355	360		365
agc tct gag gat gat gaa gct cct tct aag cca gct ggt acc acc aag Ser Ser Glu Asp Asp Glu Ala Pro Ser Lys Pro Ala Gly Thr Thr Lys			1209
370	375		380
aat tct tca aat aag cca gct gtc acc acc aag tca cct gca gtg aag Asn Ser Ser Asn Lys Pro Ala Val Thr Thr Lys Ser Pro Ala Val Lys			1257
390	395		400
cca gct gca gcc ccc aag caa cct gtg ggc ggt ggc cag aag ctt ctg Pro Ala Ala Ala Pro Lys Gln Pro Val Gly Gly Gln Lys Leu Leu			1305
405	410		415
acg aga aag gct gac agc agc tcc agc gag gaa gag agc agc tcc agt Thr Arg Lys Ala Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu Ser Ser Ser Ser			1353
420	425		430
gag gag gag aag aca aag aag atg gtg gcc acc act aag ccc aag gcg Glu Glu Glu Lys Thr Lys Lys Met Val Ala Thr Thr Lys Pro Lys Ala			1401
435	440		445
act gcc aaa gca gct cta tct ctg cct gcc aag cag gct cct cag ggt Thr Ala Lys Ala Ala Leu Ser Leu Pro Ala Lys Gln Ala Pro Gln Gly			1449
450	455		460
			465

agt agg gac agc agc tct gat tca gac agc tcc agc agt gag gag gag		1497
Ser Arg Asp Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu		
470	475	480
gaa gag aag aca tct aag tct gca gtt aag aag aag cca cag aag gta		1545
Glu Glu Lys Thr Ser Lys Ser Ala Val Lys Lys Lys Pro Gln Lys Val		
485	490	495
gca gga ggt gca gcc cct tcc aag cca gcc tct gca aag aaa gga aag		1593
Ala Gly Gly Ala Ala Pro Ser Lys Pro Ala Ser Ala Lys Lys Gly Lys		
500	505	510
gct gag agc agc aac agt tct tct gat gac tcc agt gag gaa gag		1641
Ala Glu Ser Ser Asn Ser Ser Ser Asp Asp Ser Ser Glu Glu Glu		
515	520	525
gaa gag aag ctc aag ggc aag ggc tct cca aga cca caa gcc ccc aag		1689
Glu Glu Lys Leu Lys Gly Lys Ser Pro Arg Pro Gln Ala Pro Lys		
530	535	540
545		
gcc aat ggc acc tct gca ctg act gcc cag aat gga aaa gca gct aag		1737
Ala Asn Gly Thr Ser Ala Leu Thr Ala Gln Asn Gly Lys Ala Ala Lys		
550	555	560
aac agt gag gag gaa gaa aag aag aaa aag gcg gca gtg gta gtt		1785
Asn Ser Glu Glu Glu Glu Glu Lys Lys Lys Ala Ala Val Val Val		
565	570	575
tcc aaa tca ggt tca tta aag aag cgg aag cag aat gag gct gcc aag		1833
Ser Lys Ser Gly Ser Leu Lys Lys Arg Lys Gln Asn Glu Ala Ala Lys		
580	585	590
gag gca gag act cct cag gcc aag aag ata aag ctt cag acc cct aac		1881
Glu Ala Glu Thr Pro Gln Ala Lys Lys Ile Lys Leu Gln Thr Pro Asn		
595	600	605
aca ttt cca aaa agg aag aaa gga gaa aaa agg gca tca tcc cca ttc		1929
Thr Phe Pro Lys Arg Lys Lys Gly Glu Lys Arg Ala Ser Ser Pro Phe		
610	615	620
625		
cga agg gtc agg gag gag gaa att gag gtg gat tca cga gtt gcg gac		1977
Arg Arg Val Arg Glu Glu Glu Ile Glu Val Asp Ser Arg Val Ala Asp		
630	635	640

aac tcc ttt gat gcc aag cga ggt gca gcc gga gac tgg gga gag cga	2025
Asn Ser Phe Asp Ala Lys Arg Gly Ala Ala Gly Asp Trp Gly Glu Arg	
645	650
655	
 gcc aat cag gtt ttg aag ttc acc aaa ggc aag tcc ttt cgg cat gag	2073
Ala Asn Gln Val Leu Lys Phe Thr Lys Gly Lys Ser Phe Arg His Glu	
660	665
670	
 aaa acc aag aag aag cgg ggc agc tac cgg gga ggc tca atc tct gtc	2121
Lys Thr Lys Lys Arg Gly Ser Tyr Arg Gly Ser Ile Ser Val	
675	680
685	
 cag gtc aat tct att aag ttt gac agc gag tga cctgaggcca tcttcggta	2174
Gln Val Asn Ser Ile Lys Phe Asp Ser Glu	
690	695
 agcaagggtg atgatcgag actacttact ttctccagtg gacctggaa ccctcaggc	2234
tcttaggtgag ggtcttgatg aggacagaag ttttagatgt gtcctaagac tttagtgc	2294
aacatcctct ctggccctt tctgtgttcc tagtttgta cagacttgtt tttagtgc	2354
gagtagcagg gacaaaataa gggaatgtt tttttttaaga aaattcattt tcattgttgc	2414
ctccttcctt ttctgtgaaa gtcctcatac tgagaaattt gtatattttt tattaaatca	2474
cttactattt aaaaaaaaaa aggaattc	2502

<210> 32
 <211> 699
 <212> PRT
 <213> human

<400> 32

Met Ala Asp Ala Gly Ile Arg Arg Val Val Pro Ser Asp Leu Tyr Pro	
1	5
	10
	15

Leu Val Leu Gly Phe Leu Arg Asp Asn Gln Leu Ser Glu Val Ala Asn	
20	25
	30

Lys Phe Ala Lys Ala Thr Gly Ala Thr Gln Gln Asp Ala Asn Ala Ser

35

40

45

Ser Leu Leu Asp Ile Tyr Ser Phe Trp Leu Lys Ser Ala Lys Val Pro
50 55 60

Glu Arg Lys Leu Gln Ala Asn Gly Pro Val Ala Lys Lys Ala Lys Lys
65 70 75 80

Lys Ala Ser Ser Ser Asp Ser Glu Asp Ser Ser Glu Glu Glu Glu
85 90 95

Val Gln Gly Pro Pro Ala Lys Lys Ala Ala Val Pro Ala Lys Arg Val
100 105 110

Gly Leu Pro Pro Gly Lys Ala Ala Lys Ala Ser Glu Ser Ser Ser
115 120 125

Ser Glu Glu Ser Arg Asp Asp Asp Glu Glu Asp Gln Lys Lys Gln
130 135 140

Pro Val Gln Lys Gly Val Lys Pro Gln Ala Lys Ala Ala Lys Ala Pro
145 150 155 160

Pro Lys Lys Ala Lys Ser Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Ser Ser Glu
165 170 175

Asp Glu Pro Pro Lys Asn Gln Lys Pro Lys Ile Thr Pro Val Thr Val
180 185 190

Lys Ala Gln Thr Lys Ala Pro Pro Lys Pro Ala Arg Ala Ala Pro Lys
195 200 205

Ile Ala Asn Gly Lys Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser
210 215 220

Ser Ser Ser Asp Asp Ser Glu Glu Glu Lys Ala Ala Ala Thr Pro Lys
225 230 235 240

Lys Thr Val Pro Lys Lys Gln Val Val Ala Lys Ala Pro Val Lys Ala
245 250 255

Ala Thr Thr Pro Thr Arg Lys Ser Ser Ser Ser Glu Asp Ser Ser Ser
260 265 270

Asp Glu Glu Glu Glu Gln Lys Lys Pro Met Lys Asn Lys Pro Gly Pro
275 280 285

Tyr Ser Tyr Ala Pro Pro Pro Ser Ala Pro Pro Pro Lys Lys Ser Leu
290 295 300

Gly Thr Gln Pro Pro Lys Lys Ala Val Glu Lys Gln Gln Pro Val Glu
305 310 315 320

Ser Ser Glu Asp Ser Ser Asp Glu Ser Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu
325 330 335

Lys Lys Pro Pro Thr Lys Ala Val Val Ser Lys Ala Thr Thr Lys Pro
340 345 350

Pro Pro Ala Lys Lys Ala Ala Glu Ser Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser
355 360 365

Asp Ser Ser Glu Asp Asp Glu Ala Pro Ser Lys Pro Ala Gly Thr Thr
370 375 380

Lys Asn Ser Ser Asn Lys Pro Ala Val Thr Thr Lys Ser Pro Ala Val
385 390 395 400

Lys Pro Ala Ala Ala Pro Lys Gln Pro Val Gly Gly Gln Lys Leu
405 410 415

Leu Thr Arg Lys Ala Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu Ser Ser Ser
420 425 430

Ser Glu Glu Glu Lys Thr Lys Lys Met Val Ala Thr Thr Lys Pro Lys
435 440 445

Ala Thr Ala Lys Ala Ala Leu Ser Leu Pro Ala Lys Gln Ala Pro Gln
450 455 460

Gly Ser Arg Asp Ser Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Ser Glu Glu
465 470 475 480

Glu Glu Glu Lys Thr Ser Lys Ser Ala Val Lys Lys Pro Gln Lys
485 490 495

Val Ala Gly Gly Ala Ala Pro Ser Lys Pro Ala Ser Ala Lys Lys Gly
500 505 510

Lys Ala Glu Ser Ser Asn Ser Ser Ser Asp Asp Ser Ser Glu Glu
515 520 525

Glu Glu Glu Lys Leu Lys Gly Lys Gly Ser Pro Arg Pro Gln Ala Pro
530 535 540

Lys Ala Asn Gly Thr Ser Ala Leu Thr Ala Gln Asn Gly Lys Ala Ala
545 550 555 560

Lys Asn Ser Glu Glu Glu Glu Glu Lys Lys Lys Ala Ala Val Val
565 570 575

Val Ser Lys Ser Gly Ser Leu Lys Lys Arg Lys Gln Asn Glu Ala Ala
580 585 590

Lys Glu Ala Glu Thr Pro Gln Ala Lys Lys Ile Lys Leu Gln Thr Pro
595 600 605

Asn Thr Phe Pro Lys Arg Lys Lys Gly Glu Lys Arg Ala Ser Ser Pro
610 615 620

Phe Arg Arg Val Arg Glu Glu Glu Ile Glu Val Asp Ser Arg Val Ala
625 630 635 640

Asp Asn Ser Phe Asp Ala Lys Arg Gly Ala Ala Gly Asp Trp Gly Glu
645 650 655

Arg Ala Asn Gln Val Leu Lys Phe Thr Lys Gly Lys Ser Phe Arg His
660 665 670

Glu Lys Thr Lys Lys Arg Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Ser Ile Ser
675 680 685

Val Gln Val Asn Ser Ile Lys Phe Asp Ser Glu
690 695

<210> 33
<211> 4538
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (26)..(4012)
<223>

<400> 33
tcgtgtttcg gtgagtggtgg cggag atg gag agc cgg gat ccc gcc cag ccg 52
Met Glu Ser Arg Asp Pro Ala Gln Pro

1	5	
atg tcg cct gga gaa gcg acg cag agt ggc gcc cgg cct gcc gac cgc Met Ser Pro Gly Ala Thr Gln Ser Gly Ala Arg Pro Ala Asp Arg	10 15 20 25	100
tat ggc cta ttg aag cac agt cgc gag ttc ttg gac ttc ttc tgg gac Tyr Gly Leu Leu Lys His Ser Arg Glu Phe Leu Asp Phe Phe Trp Asp	30 35 40	148
att gcg aag cct gag cag gag acg cga ctt gcg gcc acg gag aag ctg Ile Ala Lys Pro Glu Gln Glu Thr Arg Leu Ala Ala Thr Glu Lys Leu	45 50 55	196
ctg gag tat ctg cgt ggc agg ccg aag ggg tcc gag atg aaa tat gcc Leu Glu Tyr Leu Arg Gly Arg Pro Lys Gly Ser Glu Met Lys Tyr Ala	60 65 70	244
ctg aag cgt cta atc acg gga ctc ggg gtc ggg cga gaa aca gcc cgg Leu Lys Arg Leu Ile Thr Gly Leu Gly Val Gly Arg Glu Thr Ala Arg	75 80 85	292
ccc tgc tac agt ttg gcc ctg gca cag ctg tta cag tct ttt gaa gac Pro Cys Tyr Ser Leu Ala Leu Ala Gln Leu Leu Gln Ser Phe Glu Asp	90 95 100 105	340
ctc ccc ttg tgc agc atc ctg cag cag ata caa gaa aaa tat gac ctg Leu Pro Leu Cys Ser Ile Leu Gln Gln Ile Gln Glu Lys Tyr Asp Leu	110 115 120	388
cat cag gtg aag aag gca atg ctg aga cct gct ctc ttt gca aac ctg His Gln Val Lys Lys Ala Met Leu Arg Pro Ala Leu Phe Ala Asn Leu	125 130 135	436
ttt gga gtg ctc gcc ctc ttt cag tca ggt cgg ctg gtg aag gac cag Phe Gly Val Leu Ala Leu Phe Gln Ser Gly Arg Leu Val Lys Asp Gln	140 145 150	484
gag gca ctg atg aag tcg gtg aag ctg ctg cag gcc ctg gcc cag tac Glu Ala Leu Met Lys Ser Val Lys Leu Leu Gln Ala Leu Ala Gln Tyr	155 160 165	532
caa aac cac ttg cag gag cag ccc cgg aag gcc ctg gtg gac atc ctc Gln Asn His Leu Gln Glu Gln Pro Arg Lys Ala Leu Val Asp Ile Leu	170 175 180 185	580

tcc gag gtc tcg aag gcc aca ttg cag gag atc ctg ccg gag gtc ctc			628
Ser Glu Val Ser Lys Ala Thr Leu Gln Glu Ile Leu Pro Glu Val Leu			
190	195	200	
aaa gcc gac ttg aat ata ata ctc agc tcc cct gaa cag cta gag ctc			676
Lys Ala Asp Leu Asn Ile Ile Leu Ser Ser Pro Glu Gln Leu Glu Leu			
205	210	215	
ttc ctc ctg gcc cag cag aag gtg ccc tcc aag ctc aag aag ctg gtg			724
Phe Leu Leu Ala Gln Gln Lys Val Pro Ser Lys Leu Lys Lys Leu Val			
220	225	230	
gga tcc gtg aac cta ttc tca gat gag aat gtc ccc agg ctg gtg aat			772
Gly Ser Val Asn Leu Phe Ser Asp Glu Asn Val Pro Arg Leu Val Asn			
235	240	245	
gtg ctg aag atg gcc gcc tcc tct gtg aag aag gac cgc aag ctg ccc			820
Val Leu Lys Met Ala Ala Ser Ser Val Lys Lys Asp Arg Lys Leu Pro			
250	255	260	265
gcc att gct ctg gac ctg ctc cgc ctg gcg ctc aag gaa gac aag ttc			868
Ala Ile Ala Leu Asp Leu Leu Arg Leu Ala Leu Lys Glu Asp Lys Phe			
270	275	280	
cca cgg ttc tgg aag gag gtg gtg gaa caa ggg ctg ctg aag atg cag			916
Pro Arg Phe Trp Lys Glu Val Val Glu Gln Gly Leu Leu Lys Met Gln			
285	290	295	
ttc tgg cca gcc agc tac ctg tgt ttc cac ctg ctg ggc gcg gcc ctg			964
Phe Trp Pro Ala Ser Tyr Leu Cys Phe His Leu Leu Gly Ala Ala Leu			
300	305	310	
ccc ctg ctg acc aag gag cag ctg cac ctg gtg atg cag gga gac gtg			1012
Pro Leu Leu Thr Lys Glu Gln Leu His Leu Val Met Gln Gly Asp Val			
315	320	325	
atc cgc cat tac ggg gag cac gtg tgc act gct aag ctc cca aag cag			1060
Ile Arg His Tyr Gly Glu His Val Cys Thr Ala Lys Leu Pro Lys Gln			
330	335	340	345
ttc aag ttt gcc cca gag atg gac gat tac gtg ggc acc ttc cta gag			1108
Phe Lys Phe Ala Pro Glu Met Asp Asp Tyr Val Gly Thr Phe Leu Glu			
350	355	360	

ggg tgc cag gat gac cct gag cgg cag ctg gcc gtg cta gtg gcc ttc Gly Cys Gln Asp Asp Pro Glu Arg Gln Leu Ala Val Leu Val Ala Phe	365	370	375	1156
tca tct gtc acc aac caa ggc ctc cct gtc acg cct act ttc tgg cgg Ser Ser Val Thr Asn Gln Gly Leu Pro Val Thr Pro Thr Phe Trp Arg	380	385	390	1204
gtc gtg cgg ttc ctg agc cct ccg gcc ctg cag ggc tat gtg gcc tgg Val Val Arg Phe Leu Ser Pro Pro Ala Leu Gln Gly Tyr Val Ala Trp	395	400	405	1252
ctg cgg gcc atg ttt ctc cag cca gac ctg gac tcc ttg gtt gac ttc Leu Arg Ala Met Phe Leu Gln Pro Asp Leu Asp Ser Leu Val Asp Phe	410	415	420	1300
425				
agc acc aac aac cag aag aaa gcc cag gat tca tcg ctc cac atg cct Ser Thr Asn Asn Gln Lys Lys Ala Gln Asp Ser Ser Leu His Met Pro	430	435	440	1348
445				
gag cga gct gtg ttc cgg ctg agg aaa tgg atc atc ttt cga ttg gtg Glu Arg Ala Val Phe Arg Leu Arg Lys Trp Ile Ile Phe Arg Leu Val	450	455	455	1396
455				
agc att gtg gac agc ctg cac ctg gag atg gag gag gcc ttg act gag Ser Ile Val Asp Ser Leu His Leu Glu Met Glu Glu Ala Leu Thr Glu	460	465	470	1444
470				
cag gtg gcc agg ttt tgt ttg ttc cac tcg ttc ttt gtc aca aag aag Gln Val Ala Arg Phe Cys Leu Phe His Ser Phe Phe Val Thr Lys Lys	475	480	485	1492
485				
ccc aca tcc cag atc cct gag aca aag cac ccg ttc tcc ttc cct ttg Pro Thr Ser Gln Ile Pro Glu Thr Lys His Pro Phe Ser Phe Pro Leu	490	495	500	1540
500				
505				
gaa aac cag gcc cga gag gct gtc agc agt gcc ttc ttg act ctg ttg Glu Asn Gln Ala Arg Glu Ala Val Ser Ser Ala Phe Phe Ser Leu Leu	510	515	520	1588
520				
cag acc ctc agc acg cag ttc aag cag gca ccg ggc cag acc cag ggt Gln Thr Leu Ser Thr Gln Phe Lys Gln Ala Pro Gly Gln Thr Gln Gly	525	530	535	1636
535				
535				
ggg cag ccc tgg acc tac cac ctg gtg caa ttc gca gac ctc ctg ttg				1684

Gly Gln Pro Trp Thr Tyr His Leu Val Gln Phe Ala Asp Leu Leu Leu			
540	545	550	
aat cac agc cac aac gtg acc acc gtg aca ccc ttc act gcg cag cag			1732
Asn His Ser His Asn Val Thr Thr Val Thr Pro Phe Thr Ala Gln Gln			
555	560	565	
cac cag gcc tgg gac cggtatgctgcactctgaaaggctggagggcc			1780
His Gln Ala Trp Asp Arg Met Leu Gln Thr Leu Lys Glu Leu Glu Ala			
570	575	580	585
cac tcc gca gag gcc agg gct gct gcc ttc cag cac ctt ctg ctc ttc			1828
His Ser Ala Glu Ala Arg Ala Ala Phe Gln His Leu Leu Leu Phe			
590	595	600	
gttgttgcatcaccttc aag tcc cct gca gag agc tgt gac ctg ctg			1876
Val Gly Ile His Leu Leu Lys Ser Pro Ala Glu Ser Cys Asp Leu Leu			
605	610	615	
ggt gac atc cag acc tgc atc agg aaa agt ctg gga gag aag ccc cgc			1924
Gly Asp Ile Gln Thr Cys Ile Arg Lys Ser Leu Gly Glu Lys Pro Arg			
620	625	630	
cgg agc cgc acc aag acc atc gac ccc cag gaa ccc ccgttgg gta gag			1972
Arg Ser Arg Thr Lys Thr Ile Asp Pro Gln Glu Pro Pro Trp Val Glu			
635	640	645	
gttgttgcatcaccttc aat gtc ttt ggc cac atc tgc tcc cac ctg			2020
Val Leu Val Glu Ile Leu Leu Ala Leu Leu Ala Gln Pro Ser His Leu			
650	655	660	665
atgcgc cag gtgttgc cgg agc gtgtttttggcacatctgttcccacctg			2068
Met Arg Gln Val Ala Arg Ser Val Phe Gly His Ile Cys Ser His Leu			
670	675	680	
acc ccg cgt gcc ctg cag cta att ctg gat gtg ctg aac ccc gag acc			2116
Thr Pro Arg Ala Leu Gln Leu Ile Leu Asp Val Leu Asn Pro Glu Thr			
685	690	695	
agt gag gat gag aat gac cgt gtgtgtg acg gac gat tct gat gag			2164
Ser Glu Asp Glu Asn Asp Arg Val Val Val Thr Asp Asp Ser Asp Glu			
700	705	710	
cgg cgg ctg aag ggt gca gag gac aag agc gag gaa ggt gag gac aac			2212
Arg Arg Leu Lys Gly Ala Glu Asp Lys Ser Glu Glu Gly Glu Asp Asn			

715	720	725	
aga agc tca gag agt gaa gag gag agc gag ggg gag gag agc gag gag			2260
Arg Ser Ser Glu Ser Glu Glu Ser Glu Gly Glu Glu Ser Glu Glu			
730	735	740	745
gag gag cgc gac ggg gac gtg gat cag ggc ttc cgg gaa cag ctg atg			2308
Glu Glu Arg Asp Gly Asp Val Asp Gln Gly Phe Arg Glu Gln Leu Met			
750	755	760	
acc gtg ctg cag gct ggg aag gcg ctg ggt gga gag gac agt gag aac			2356
Thr Val Leu Gln Ala Gly Lys Ala Leu Gly Gly Glu Asp Ser Glu Asn			
765	770	775	
gag gag gag ctg ggg gat gag gcc atg atg gcc ctg gac cag agc ctc			2404
Glu Glu Glu Leu Gly Asp Glu Ala Met Met Ala Leu Asp Gln Ser Leu			
780	785	790	
gcc agc ctc ttt gcc gag cag aag ctg cgt atc cag gcc cgg cga gac			2452
Ala Ser Leu Phe Ala Glu Gln Lys Leu Arg Ile Gln Ala Arg Arg Asp			
795	800	805	
gag aag aac aag ctg cag aag gag aag gct ctg cgg cgc gac ttc cag			2500
Glu Lys Asn Lys Leu Gln Lys Glu Lys Ala Leu Arg Arg Asp Phe Gln			
810	815	820	825
atc cgg gtg ctg gac ctg gtg gag gtg cta gtg acc aag cag ccc gag			2548
Ile Arg Val Leu Asp Leu Val Glu Val Leu Val Thr Lys Gln Pro Glu			
830	835	840	
aat gcc ctg gtc ctg gag ctg ctg gag ccg ctg ctg agc atc atc cgg			2596
Asn Ala Leu Val Leu Glu Leu Leu Glu Pro Leu Leu Ser Ile Ile Arg			
845	850	855	
cgc agc ctg cgc agc agc tcc aaa cag gag cag gac ctt ctg cac			2644
Arg Ser Leu Arg Ser Ser Ser Lys Gln Glu Gln Asp Leu Leu His			
860	865	870	
aag acg gcg cgc atc ttc acg cat cac ctg tgc cgt gcc cgg cgc tac			2692
Lys Thr Ala Arg Ile Phe Thr His His Leu Cys Arg Ala Arg Arg Tyr			
875	880	885	
tgc cac gac ttg ggt gag cgc gca ggg gcc ctg cac gcc cag gtg gag			2740
Cys His Asp Leu Gly Glu Arg Ala Gly Ala Leu His Ala Gln Val Glu			
890	895	900	905

cggttggtgcagcag gctggccgc caggccgac tccccc accgcc ctc	2788
Arg Leu Val Gln Gln Ala Gly Arg Gln Pro Asp Ser Pro Thr Ala Leu	
910 915 920	
taccacttcaacgcc tctctctacctgctccgg gtc ttgaaggcc aac	2836
Tyr His Phe Asn Ala Ser Leu Tyr Leu Leu Arg Val Leu Lys Gly Asn	
925 930 935	
actgctgaggcc tgcgtgcatgagaca cag gag aag cag aaa gct ggc	2884
Thr Ala Glu Gly Cys Val His Glu Thr Gln Glu Lys Gln Lys Ala Gly	
940 945 950	
actgacccc agcacatgccc acggcc cggcag gctgcc agctgc ttg	2932
Thr Asp Pro Ser His Met Pro Thr Gly Pro Gln Ala Ala Ser Cys Leu	
955 960 965	
gacttg aac ctg gtg acc cgg gtg tac tcg aca gca ctg agc tcc ttc	2980
Asp Leu Asn Leu Val Thr Arg Val Tyr Ser Thr Ala Leu Ser Ser Phe	
970 975 980 985	
ctgacc aag cgc aac agc ccc ctc aca gtt ccc atg ttc ctc agc ctc	3028
Leu Thr Lys Arg Asn Ser Pro Leu Thr Val Pro Met Phe Leu Ser Leu	
990 995 1000	
ttcccgcac ccggtgctctgtcag agcctgctccccatcctg	3073
Phe Ser Arg His Pro Val Leu Cys Gln Ser Leu Leu Pro Ile Leu	
1005 1010 1015	
gtccagcatatc acggcc cgggtg cggccc cgtcatcag gcc tgc	3118
Val Gln His Ile Thr Gly Pro Val Arg Pro Arg His Gln Ala Cys	
1020 1025 1030	
ctgctgcctc cag aag acc ctgtccatgcgg gag gtg agg tcgtgc	3163
Leu Leu Leu Gln Lys Thr Leu Ser Met Arg Glu Val Arg Ser Cys	
1035 1040 1045	
ttt gaggacccc gagtgg aag cag ctgatggcc cag gtccta gca	3208
Phe Glu Asp Pro Glu Trp Lys Gln Leu Met Gly Gln Val Leu Ala	
1050 1055 1060	
aaggtcacc gag aac ttgcgcgtggctgg gag gcg cag acc aag	3253
Lys Val Thr Glu Asn Leu Arg Val Leu Gly Glu Ala Gln Thr Lys	
1065 1070 1075	

gcg cag cat cag	cag gca ctg tcc tcc	ctg gag ctg ctc aac	gtt	3298
Ala Gln His Gln	Gln Ala Leu Ser Ser	Leu Glu Leu Leu Asn	Val	
1080	1085	1090		
ctc ttc agg acc	tgc aaa cat gag aag	ctg acc ttg gac ctg	acg	3343
Leu Phe Arg Thr	Cys Lys His Glu Lys	Leu Thr Leu Asp Leu	Thr	
1095	1100	1105		
gtg ctc ctg ggt	gtg ctg cag ggg caa	cag cag agc cta cag	cag	3388
Val Leu Leu Gly	Val Leu Gln Gly Gln	Gln Gln Ser Leu Gln	Gln	
1110	1115	1120		
ggg gca cac tcc	acc ggc tcc agc cgc	ctg cac gac ctc tac	tgg	3433
Gly Ala His Ser	Thr Gly Ser Ser Arg	Leu His Asp Leu Tyr	Trp	
1125	1130	1135		
cag gcc atg aaa	acc ctg gga gtc cag	cgc ccc aag ttg gag	aag	3478
Gln Ala Met Lys	Thr Leu Gly Val Gln	Arg Pro Lys Leu Glu	Lys	
1140	1145	1150		
aag gat gcc aag	gag atc ccc agt gcc	acc cag agc ccc atc	agt	3523
Lys Asp Ala Lys	Glu Ile Pro Ser Ala	Thr Gln Ser Pro Ile	Ser	
1155	1160	1165		
aag aag cgg aag	aaa aag gga ttc ttg	cca gag acg aag aag	cgc	3568
Lys Lys Arg Lys	Lys Lys Gly Phe Leu	Pro Glu Thr Lys Lys	Arg	
1170	1175	1180		
aag aaa cgc aag	tca gag gat ggc acg	cca gcg gag gat ggc	aca	3613
Lys Lys Arg Lys	Ser Glu Asp Gly Thr	Pro Ala Glu Asp Gly	Thr	
1185	1190	1195		
cct gca gcc acc	ggc ggg agc cag ccc	ccc agc atg ggc agg	aag	3658
Pro Ala Ala Thr	Gly Gly Ser Gln Pro	Pro Ser Met Gly Arg	Lys	
1200	1205	1210		
aag agg aac agg	aca aag gct aag gtc	cca gcc cag gca aac	ggg	3703
Lys Arg Asn Arg	Thr Lys Ala Lys Val	Pro Ala Gln Ala Asn	Gly	
1215	1220	1225		
acg cca acc acc	aag agt cca gcc cct	ggc gcc ccc acc cgg	agc	3748
Thr Pro Thr Thr	Lys Ser Pro Ala Pro	Gly Ala Pro Thr Arg	Ser	
1230	1235	1240		
ccc agc acc cct	gcc aaa tcc cca aaa	ctg cag aag aaa aac	cag	3793

Pro Ser Thr Pro Ala Lys Ser Pro Lys Leu Gln Lys Lys Asn Gln		
1245	1250	1255
aag ccg tcc cag gtg aat gga gct ccc ggg tcc ccc acg gaa cct		3838
Lys Pro Ser Gln Val Asn Gly Ala Pro Gly Ser Pro Thr Glu Pro		
1260	1265	1270
gca ggc caa aag cag cat cag aag gct ctt ccc aaa aag ggg gtc		3883
Ala Gly Gln Lys Gln His Gln Lys Ala Leu Pro Lys Lys Gly Val		
1275	1280	1285
ttg ggc aaa tca cca ctg tcc gcg ctg gca cgg aaa aag gca agg		3928
Leu Gly Lys Ser Pro Leu Ser Ala Leu Ala Arg Lys Lys Ala Arg		
1290	1295	1300
ctg tct ttg gtc atc agg agt ccc agc ctg ctt cag agt ggg gcc		3973
Leu Ser Leu Val Ile Arg Ser Pro Ser Leu Leu Gln Ser Gly Ala		
1305	1310	1315
aag aag aaa gca cag gtg agg aag gca ggg aag ccc tga gcacaggtac		4022
Lys Lys Lys Ala Gln Val Arg Lys Ala Gly Lys Pro		
1320	1325	
gggccccct cagccccctgc ctccatctgc ctgagacgcc tattttttt ttttaaaac		4082
catgattttta atacgcaagc tgtttctaag gcgcgtgccac tggggagggt ggctgttgcc		4142
gcctgcccgg gcatcctgct ctggcaagca cagcctgagc cattcctgcg ggggtccccag		4202
ggtgcagaga cctccccacc cccagttctg ggctgggatc ctggctccag ggccatgtcc		4262
agggctctgg tgtttgcctg ggttggtgca tggatgtg ctggctgcag gcaggtgtga		4322
ccatctctcg tgcctgccac ctctttcccc ccaggctttt ttgctgtgag ggagccacca		4382
gggggtgatt taaataggtt tatttcttca tttacaagag gaatataattt ggcttctctc		4442
ttaagactct gagattcaca atcagcagct ctaaaaaata aaggagcagt ttggcttccg		4502
gaaggaagag gaggctaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa		4538

<210> 34
<211> 1328
<212> PRT

<213> human

<400> 34

Met Glu Ser Arg Asp Pro Ala Gln Pro Met Ser Pro Gly Glu Ala Thr
1 5 10 15

Gln Ser Gly Ala Arg Pro Ala Asp Arg Tyr Gly Leu Leu Lys His Ser
20 25 30

Arg Glu Phe Leu Asp Phe Phe Trp Asp Ile Ala Lys Pro Glu Gln Glu
35 40 45

Thr Arg Leu Ala Ala Thr Glu Lys Leu Leu Glu Tyr Leu Arg Gly Arg
50 55 60

Pro Lys Gly Ser Glu Met Lys Tyr Ala Leu Lys Arg Leu Ile Thr Gly
65 70 75 80

Leu Gly Val Gly Arg Glu Thr Ala Arg Pro Cys Tyr Ser Leu Ala Leu
85 90 95

Ala Gln Leu Leu Gln Ser Phe Glu Asp Leu Pro Leu Cys Ser Ile Leu
100 105 110

Gln Gln Ile Gln Glu Lys Tyr Asp Leu His Gln Val Lys Lys Ala Met
115 120 125

Leu Arg Pro Ala Leu Phe Ala Asn Leu Phe Gly Val Leu Ala Leu Phe
130 135 140

Gln Ser Gly Arg Leu Val Lys Asp Gln Glu Ala Leu Met Lys Ser Val
145 150 155 160

Lys Leu Leu Gln Ala Leu Ala Gln Tyr Gln Asn His Leu Gln Glu Gln

165

170

175

Pro Arg Lys Ala Leu Val Asp Ile Leu Ser Glu Val Ser Lys Ala Thr
180 185 190

Leu Gln Glu Ile Leu Pro Glu Val Leu Lys Ala Asp Leu Asn Ile Ile
195 200 205

Leu Ser Ser Pro Glu Gln Leu Glu Leu Phe Leu Leu Ala Gln Gln Lys
210 215 220

Val Pro Ser Lys Leu Lys Leu Val Gly Ser Val Asn Leu Phe Ser
225 230 235 240

Asp Glu Asn Val Pro Arg Leu Val Asn Val Leu Lys Met Ala Ala Ser
245 250 255

Ser Val Lys Lys Asp Arg Lys Leu Pro Ala Ile Ala Leu Asp Leu Leu
260 265 270

Arg Leu Ala Leu Lys Glu Asp Lys Phe Pro Arg Phe Trp Lys Glu Val
275 280 285

Val Glu Gln Gly Leu Leu Lys Met Gln Phe Trp Pro Ala Ser Tyr Leu
290 295 300

Cys Phe His Leu Leu Gly Ala Ala Leu Pro Leu Leu Thr Lys Glu Gln
305 310 315 320

Leu His Leu Val Met Gln Gly Asp Val Ile Arg His Tyr Gly Glu His
325 330 335

Val Cys Thr Ala Lys Leu Pro Lys Gln Phe Lys Phe Ala Pro Glu Met
340 345 350

Asp Asp Tyr Val Gly Thr Phe Leu Glu Gly Cys Gln Asp Asp Pro Glu
355 360 365

Arg Gln Leu Ala Val Leu Val Ala Phe Ser Ser Val Thr Asn Gln Gly
370 375 380

Leu Pro Val Thr Pro Thr Phe Trp Arg Val Val Arg Phe Leu Ser Pro
385 390 395 400

Pro Ala Leu Gln Gly Tyr Val Ala Trp Leu Arg Ala Met Phe Leu Gln
405 410 415

Pro Asp Leu Asp Ser Leu Val Asp Phe Ser Thr Asn Asn Gln Lys Lys
420 425 430

Ala Gln Asp Ser Ser Leu His Met Pro Glu Arg Ala Val Phe Arg Leu
435 440 445

Arg Lys Trp Ile Ile Phe Arg Leu Val Ser Ile Val Asp Ser Leu His
450 455 460

Leu Glu Met Glu Glu Ala Leu Thr Glu Gln Val Ala Arg Phe Cys Leu
465 470 475 480

Phe His Ser Phe Phe Val Thr Lys Lys Pro Thr Ser Gln Ile Pro Glu
485 490 495

Thr Lys His Pro Phe Ser Phe Pro Leu Glu Asn Gln Ala Arg Glu Ala
500 505 510

Val Ser Ser Ala Phe Phe Ser Leu Leu Gln Thr Leu Ser Thr Gln Phe
515 520 525

Lys Gln Ala Pro Gly Gln Thr Gln Gly Gly Gln Pro Trp Thr Tyr His
530 535 540

Leu Val Gln Phe Ala Asp Leu Leu Leu Asn His Ser His Asn Val Thr
545 550 555 560

Thr Val Thr Pro Phe Thr Ala Gln Gln His Gln Ala Trp Asp Arg Met
565 570 575

Leu Gln Thr Leu Lys Glu Leu Glu Ala His Ser Ala Glu Ala Arg Ala
580 585 590

Ala Ala Phe Gln His Leu Leu Leu Phe Val Gly Ile His Leu Leu Lys
595 600 605

Ser Pro Ala Glu Ser Cys Asp Leu Leu Gly Asp Ile Gln Thr Cys Ile
610 615 620

Arg Lys Ser Leu Gly Glu Lys Pro Arg Arg Ser Arg Thr Lys Thr Ile
625 630 635 640

Asp Pro Gln Glu Pro Pro Trp Val Glu Val Leu Val Glu Ile Leu Leu
645 650 655

Ala Leu Leu Ala Gln Pro Ser His Leu Met Arg Gln Val Ala Arg Ser
660 665 670

Val Phe Gly His Ile Cys Ser His Leu Thr Pro Arg Ala Leu Gln Leu
675 680 685

Ile Leu Asp Val Leu Asn Pro Glu Thr Ser Glu Asp Glu Asn Asp Arg
690 695 700

Val Val Val Thr Asp Asp Ser Asp Glu Arg Arg Leu Lys Gly Ala Glu
705 710 715 720

Asp Lys Ser Glu Glu Gly Glu Asp Asn Arg Ser Ser Glu Ser Glu Glu
725 730 735

Glu Ser Glu Gly Glu Glu Ser Glu Glu Glu Glu Arg Asp Gly Asp Val
740 745 750

Asp Gln Gly Phe Arg Glu Gln Leu Met Thr Val Leu Gln Ala Gly Lys
755 760 765

Ala Leu Gly Gly Glu Asp Ser Glu Asn Glu Glu Leu Gly Asp Glu
770 775 780

Ala Met Met Ala Leu Asp Gln Ser Leu Ala Ser Leu Phe Ala Glu Gln
785 790 795 800

Lys Leu Arg Ile Gln Ala Arg Arg Asp Glu Lys Asn Lys Leu Gln Lys
805 810 815

Glu Lys Ala Leu Arg Arg Asp Phe Gln Ile Arg Val Leu Asp Leu Val
820 825 830

Glu Val Leu Val Thr Lys Gln Pro Glu Asn Ala Leu Val Leu Glu Leu
835 840 845

Leu Glu Pro Leu Leu Ser Ile Ile Arg Arg Ser Leu Arg Ser Ser Ser
850 855 860

Ser Lys Gln Glu Gln Asp Leu Leu His Lys Thr Ala Arg Ile Phe Thr
865 870 875 880

His His Leu Cys Arg Ala Arg Arg Tyr Cys His Asp Leu Gly Glu Arg

885

890

895

Ala Gly Ala Leu His Ala Gln Val Glu Arg Leu Val Gln Gln Ala Gly
900 905 910

Arg Gln Pro Asp Ser Pro Thr Ala Leu Tyr His Phe Asn Ala Ser Leu
915 920 925

Tyr Leu Leu Arg Val Leu Lys Gly Asn Thr Ala Glu Gly Cys Val His
930 935 940

Glu Thr Gln Glu Lys Gln Lys Ala Gly Thr Asp Pro Ser His Met Pro
945 950 955 960

Thr Gly Pro Gln Ala Ala Ser Cys Leu Asp Leu Asn Leu Val Thr Arg
965 970 975

Val Tyr Ser Thr Ala Leu Ser Ser Phe Leu Thr Lys Arg Asn Ser Pro
980 985 990

Leu Thr Val Pro Met Phe Leu Ser Leu Phe Ser Arg His Pro Val Leu
995 1000 1005

Cys Gln Ser Leu Leu Pro Ile Leu Val Gln His Ile Thr Gly Pro
1010 1015 1020

Val Arg Pro Arg His Gln Ala Cys Leu Leu Leu Gln Lys Thr Leu
1025 1030 1035

Ser Met Arg Glu Val Arg Ser Cys Phe Glu Asp Pro Glu Trp Lys
1040 1045 1050

Gln Leu Met Gly Gln Val Leu Ala Lys Val Thr Glu Asn Leu Arg
1055 1060 1065

Val Leu Gly Glu Ala Gln Thr Lys Ala Gln His Gln Gln Ala Leu
1070 1075 1080

Ser Ser Leu Glu Leu Leu Asn Val Leu Phe Arg Thr Cys Lys His
1085 1090 1095

Glu Lys Leu Thr Leu Asp Leu Thr Val Leu Leu Gly Val Leu Gln
1100 1105 1110

Gly Gln Gln Gln Ser Leu Gln Gln Gly Ala His Ser Thr Gly Ser
1115 1120 1125

Ser Arg Leu His Asp Leu Tyr Trp Gln Ala Met Lys Thr Leu Gly
1130 1135 1140

Val Gln Arg Pro Lys Leu Glu Lys Lys Asp Ala Lys Glu Ile Pro
1145 1150 1155

Ser Ala Thr Gln Ser Pro Ile Ser Lys Lys Arg Lys Lys Lys Gly
1160 1165 1170

Phe Leu Pro Glu Thr Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Ser Glu Asp
1175 1180 1185

Gly Thr Pro Ala Glu Asp Gly Thr Pro Ala Ala Thr Gly Gly Ser
1190 1195 1200

Gln Pro Pro Ser Met Gly Arg Lys Lys Arg Asn Arg Thr Lys Ala
1205 1210 1215

Lys Val Pro Ala Gln Ala Asn Gly Thr Pro Thr Thr Lys Ser Pro
1220 1225 1230

Ala Pro Gly Ala Pro Thr Arg Ser Pro Ser Thr Pro Ala Lys Ser
1235 1240 1245

Pro Lys Leu Gln Lys Lys Asn Gln Lys Pro Ser Gln Val Asn Gly
1250 1255 1260

Ala Pro Gly Ser Pro Thr Glu Pro Ala Gly Gln Lys Gln His Gln
1265 1270 1275

Lys Ala Leu Pro Lys Lys Gly Val Leu Gly Lys Ser Pro Leu Ser
1280 1285 1290

Ala Leu Ala Arg Lys Lys Ala Arg Leu Ser Leu Val Ile Arg Ser
1295 1300 1305

Pro Ser Leu Leu Gln Ser Gly Ala Lys Lys Lys Ala Gln Val Arg
1310 1315 1320

Lys Ala Gly Lys Pro
1325

<210> 35
<211> 2427
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (86)..(1681)
<223>

<400> 35
gggatttgtt attgcgaatg atgtggacaa caagcgctgc tacctgctcg tccatcaagc 60
caagaggctg agcagccccct gcatac atg gtg gtc aac cat gat gcc tcc agc 112
Met Val Val Asn His Asp Ala Ser Ser
1 5

ata ccc agg ctc cag ata gat gtg gac ggc agg aaa gag atc ctc ttc Ile Pro Arg Leu Gln Ile Asp Val Asp Gly Arg Lys Glu Ile Leu Phe	160
10 15 20 25	
 tat gat cga att tta tgt gat gtc cct tgc agt gga gac ggc act atg Tyr Asp Arg Ile Leu Cys Asp Val Pro Cys Ser Gly Asp Gly Thr Met	208
30 35 40	
 aga aaa aac att gat gtt tgg aaa aag tgg acc acc tta aat agc ttg Arg Lys Asn Ile Asp Val Trp Lys Trp Thr Thr Leu Asn Ser Leu	256
45 50 55	
 cag cta cat ggc tta cag ctg cgg att gca aca cgc ggg gct gaa cag Gln Leu His Gly Leu Gln Leu Arg Ile Ala Thr Arg Gly Ala Glu Gln	304
60 65 70	
 ctg gct gaa ggt gga agg gtg gtg tat tcc acg tgt tca cta aac cct Leu Ala Glu Gly Arg Val Val Tyr Ser Thr Cys Ser Leu Asn Pro	352
75 80 85	
 att gag gat gaa gca gtc ata gca tct tta ctg gaa aaa agt gaa ggt Ile Glu Asp Glu Ala Val Ile Ala Ser Leu Leu Glu Lys Ser Glu Gly	400
90 95 100 105	
 gct ttg gag ctt gct gat gtg tct aat gaa ctg cca ggg ctg aag tgg Ala Leu Glu Leu Ala Asp Val Ser Asn Glu Leu Pro Gly Leu Lys Trp	448
110 115 120	
 atg cct gga atc aca cag tgg aag gta atg acg aaa gat ggg cag tgg Met Pro Gly Ile Thr Gln Trp Lys Val Met Thr Lys Asp Gly Gln Trp	496
125 130 135	
 ttt aca gac tgg gac gct gtt cct cac agc aga cac acc cag atc cga Phe Thr Asp Trp Asp Ala Val Pro His Ser Arg His Thr Gln Ile Arg	544
140 145 150	
 cct acc atg ttc cct ccg aag gac cca gaa aag ctg cag gcc atg cac Pro Thr Met Phe Pro Pro Lys Asp Pro Glu Lys Leu Gln Ala Met His	592
155 160 165	
 ctg gag cga tgc ctt agg ata tta ccc cat cat cag aat act gga ggg Leu Glu Arg Cys Leu Arg Ile Leu Pro His His Gln Asn Thr Gly Gly	640
170 175 180 185	

ttt ttt gtg gca gta ttg gtg aaa aaa tct tca atg ccg tgg aat aaa Phe Phe Val Ala Val Leu Val Lys Lys Ser Ser Met Pro Trp Asn Lys	190 195 200	688
cgt cag cca aag ctt cag ggt aaa tct gca gag acc aga gaa agc aca Arg Gln Pro Lys Leu Gln Gly Lys Ser Ala Glu Thr Arg Glu Ser Thr	205 210 215	736
cag ctg agc cct gca gat ctc aca gaa ggg aaa ccc aca gat ccc tct Gln Leu Ser Pro Ala Asp Leu Thr Glu Gly Lys Pro Thr Asp Pro Ser	220 225 230	784
aag ctg gaa agt ccg tca ttc aca gga act ggt gac aca gaa ata gct Lys Leu Glu Ser Pro Ser Phe Thr Gly Thr Gly Asp Thr Glu Ile Ala	235 240 245	832
cat gca act gag gat tta gag aat aat ggc agt aag aaa gat ggc gtg His Ala Thr Glu Asp Leu Glu Asn Asn Gly Ser Lys Lys Asp Gly Val	250 255 260 265	880
tgt ggt cct cct cca tca aag aaa atg aag tta ttt gga ttt aaa gaa Cys Gly Pro Pro Ser Lys Lys Met Lys Leu Phe Gly Phe Lys Glu	270 275 280	928
gat cca ttt gta ttt att cct gaa gat gac cca tta ttt cca cct att Asp Pro Phe Val Phe Ile Pro Glu Asp Asp Pro Leu Phe Pro Pro Ile	285 290 295	976
gag aaa ttt tat gct ttg gat cct tca ttc cca agg atg aat ttg tta Glu Lys Phe Tyr Ala Leu Asp Pro Ser Phe Pro Arg Met Asn Leu Leu	300 305 310	1024
act cggt act aca gaa ggg aag aaa agg cag ctc tac atg gtt tct aag Thr Arg Thr Thr Glu Gly Lys Lys Arg Gln Leu Tyr Met Val Ser Lys	315 320 325	1072
gag ttg cggt aat gtg ctg ctg aat aac agt gag aag atg aag gtt att Glu Leu Arg Asn Val Leu Leu Asn Asn Ser Glu Lys Met Lys Val Ile	330 335 340 345	1120
aac acg ggg atc aaa gtc tgg tgt aga aat aac agc ggt gaa gag ttt Asn Thr Gly Ile Lys Val Trp Cys Arg Asn Asn Ser Gly Glu Glu Phe	350 355 360	1168
gac tgt gct ttc cgg ctg gca cag gag gga ata tat aca ttg tat cca		1216

Asp Cys Ala Phe Arg Leu Ala Gln Glu Gly Ile Tyr Thr Leu Tyr Pro				
365	370	375		
ttt att aac tca aga att att act gta tca atg gaa gat gtt aag ata				1264
Phe Ile Asn Ser Arg Ile Ile Thr Val Ser Met Glu Asp Val Lys Ile				
380	385	390		
ctg ttg acc cag gaa aat ccc ttt ttt aga aaa ctc agc agt gag acc				1312
Leu Leu Thr Gln Glu Asn Pro Phe Phe Arg Lys Leu Ser Ser Glu Thr				
395	400	405		
tac agt caa gca aag gac ctg gca aag gga agc atc gtg ctg aag tat				1360
Tyr Ser Gln Ala Lys Asp Leu Ala Lys Gly Ser Ile Val Leu Lys Tyr				
410	415	420	425	
gaa cca gat tct gcg aat cca gac gct cta cag tgt ccc atc gtc tta				1408
Glu Pro Asp Ser Ala Asn Pro Asp Ala Leu Gln Cys Pro Ile Val Leu				
430	435	440		
tgc gga tgg cgg gga aag gcc tcc att cga act ttt gtg ccc aag aat				1456
Cys Gly Trp Arg Gly Lys Ala Ser Ile Arg Thr Phe Val Pro Lys Asn				
445	450	455		
gaa cgg ctt cac tat ctc agg atg atg ggg ctg gag gta ttg gga gaa				1504
Glu Arg Leu His Tyr Leu Arg Met Met Gly Leu Glu Val Leu Gly Glu				
460	465	470		
aag aag aag gaa ggg gtt atc ctc aca aat gag agt gca gcc agc acc				1552
Lys Lys Lys Glu Gly Val Ile Leu Thr Asn Glu Ser Ala Ala Ser Thr				
475	480	485		
gga cag cca gac aat gac gtg act gag gga cag aga gca gga gag ccc				1600
Gly Gln Pro Asp Asn Asp Val Thr Glu Gly Gln Arg Ala Gly Glu Pro				
490	495	500	505	
aac agc cca gat gca gaa gag gcc aac agt cca gac gtg aca gca ggc				1648
Asn Ser Pro Asp Ala Glu Glu Ala Asn Ser Pro Asp Val Thr Ala Gly				
510	515	520		
tgt gac ccg gcg ggg gtc cat cca ccc cgg tga gcaggccaa ggcagcgggg				1701
Cys Asp Pro Ala Gly Val His Pro Pro Arg				
525	530			
gccccacacccc ctcacacgc aactggctt cttctggtca ctgggtctg aaaccaaatc				1761

cagagcagcc	tgtggcctgt	aaagcatata	tttctagtga	ctgcagactg	gtgggatcat	1821
aggagccttc	tgaatgacca	ggactgcttt	cttggagct	gatgaaaatg	tactcttta	1881
gcgtgttaga	aatcaacttgt	tttattttgt	tttcttggc	caagctgggt	ctagtgttc	1941
tttgctggg	aatagacttt	caaaagttgt	acttctatca	agaaacaaaa	ctgcccttgc	2001
agaaatttca	ggtctttgt	taagcctgta	ttggtcttaa	ggtgcagtat	ttttaaatt	2061
attatttata	gaaagaatct	ataaattctt	gggaaagtgt	gttataagct	ttaataattt	2121
cattgagctg	cacccatgt	gtgtgtcatt	aacatgcagt	ggggtaata	tctgaggcct	2181
cagatgacit	tgtgccttt	ggaataaagg	gtaaaataaa	ctctcccaga	gtaagagctg	2241
tatcgtaat	tgtcatacta	attattgagg	gggacttatg	tgctttatt	aatggagtg	2301
ctttacaatt	tttattttta	aatgggttg	ggatccttgg	aatattcaa	taaaattgat	2361
aaaatataaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	2421
aaaaaa						2427

<210> 36
<211> 531
<212> PRT
<213> human

<400> 36

Met	Val	Val	Asn	His	Asp	Ala	Ser	Ser	Ile	Pro	Arg	Leu	Gln	Ile	Asp
1									10					15	

Val	Asp	Gly	Arg	Lys	Glu	Ile	Leu	Phe	Tyr	Asp	Arg	Ile	Leu	Cys	Asp	
														20	25	30

Val	Pro	Cys	Ser	Gly	Asp	Gly	Thr	Met	Arg	Lys	Asn	Ile	Asp	Val	Trp	
														35	40	45

Lys Lys Trp Thr Thr Leu Asn Ser Leu Gln Leu His Gly Leu Gln Leu

50 55 60

Arg Ile Ala Thr Arg Gly Ala Glu Gln Leu Ala Glu Gly Gly Arg Val
65 70 75 80

Val Tyr Ser Thr Cys Ser Leu Asn Pro Ile Glu Asp Glu Ala Val Ile
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Glu Lys Ser Glu Gly Ala Leu Glu Leu Ala Asp Val
100 105 110

Ser Asn Glu Leu Pro Gly Leu Lys Trp Met Pro Gly Ile Thr Gln Trp
115 120 125

Lys Val Met Thr Lys Asp Gly Gln Trp Phe Thr Asp Trp Asp Ala Val
130 135 140

Pro His Ser Arg His Thr Gln Ile Arg Pro Thr Met Phe Pro Pro Lys
145 150 155 160

Asp Pro Glu Lys Leu Gln Ala Met His Leu Glu Arg Cys Leu Arg Ile
165 170 175

Leu Pro His His Gln Asn Thr Gly Gly Phe Phe Val Ala Val Leu Val
180 185 190

Lys Lys Ser Ser Met Pro Trp Asn Lys Arg Gln Pro Lys Leu Gln Gly
195 200 205

Lys Ser Ala Glu Thr Arg Glu Ser Thr Gln Leu Ser Pro Ala Asp Leu
210 215 220

Thr Glu Gly Lys Pro Thr Asp Pro Ser Lys Leu Glu Ser Pro Ser Phe
225 230 235 240

Thr Gly Thr Gly Asp Thr Glu Ile Ala His Ala Thr Glu Asp Leu Glu
245 250 255

Asn Asn Gly Ser Lys Lys Asp Gly Val Cys Gly Pro Pro Pro Ser Lys
260 265 270

Lys Met Lys Leu Phe Gly Phe Lys Glu Asp Pro Phe Val Phe Ile Pro
275 280 285

Glu Asp Asp Pro Leu Phe Pro Pro Ile Glu Lys Phe Tyr Ala Leu Asp
290 295 300

Pro Ser Phe Pro Arg Met Asn Leu Leu Thr Arg Thr Thr Glu Gly Lys
305 310 315 320

Lys Arg Gln Leu Tyr Met Val Ser Lys Glu Leu Arg Asn Val Leu Leu
325 330 335

Asn Asn Ser Glu Lys Met Lys Val Ile Asn Thr Gly Ile Lys Val Trp
340 345 350

Cys Arg Asn Asn Ser Gly Glu Glu Phe Asp Cys Ala Phe Arg Leu Ala
355 360 365

Gln Glu Gly Ile Tyr Thr Leu Tyr Pro Phe Ile Asn Ser Arg Ile Ile
370 375 380

Thr Val Ser Met Glu Asp Val Lys Ile Leu Leu Thr Gln Glu Asn Pro
385 390 395 400

Phe Phe Arg Lys Leu Ser Ser Glu Thr Tyr Ser Gln Ala Lys Asp Leu
405 410 415

Ala Lys Gly Ser Ile Val Leu Lys Tyr Glu Pro Asp Ser Ala Asn Pro
420 425 430

Asp Ala Leu Gln Cys Pro Ile Val Leu Cys Gly Trp Arg Gly Lys Ala
435 440 445

Ser Ile Arg Thr Phe Val Pro Lys Asn Glu Arg Leu His Tyr Leu Arg
450 455 460

Met Met Gly Leu Glu Val Leu Gly Glu Lys Lys Lys Glu Gly Val Ile
465 470 475 480

Leu Thr Asn Glu Ser Ala Ala Ser Thr Gly Gln Pro Asp Asn Asp Val
485 490 495

Thr Glu Gly Gln Arg Ala Gly Glu Pro Asn Ser Pro Asp Ala Glu Glu
500 505 510

Ala Asn Ser Pro Asp Val Thr Ala Gly Cys Asp Pro Ala Gly Val His
515 520 525

Pro Pro Arg
530

<210> 37
<211> 1792
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (61)..(1281)
<223>

<400> 37
cttgaggggga agaggctgac tgtacgttcc ttctactctg gcaccactct ccaggctgcc 60

atg ggg ccc agc acc cct ctc atc ttg ttc ctt ttg tca tgg tcg Met Gly Pro Ser Thr Pro Leu Leu Ile Leu Phe Leu Leu Ser Trp Ser	108
1 5 10 15	
gga ccc ctc caa gga cag cag cac cac ctt gtg gag tac atg gaa cgc Gly Pro Leu Gln Gly Gln Gln His His Leu Val Glu Tyr Met Glu Arg	156
20 25 30	
cga cta gct gct tta gag gaa cgg ctg gcc cag tgc cag gac cag agt Arg Leu Ala Ala Leu Glu Glu Arg Leu Ala Gln Cys Gln Asp Gln Ser	204
35 40 45	
agt cggt cat gct gag ctg cgg gac ttc aag aac aag atg ctg cca Ser Arg His Ala Ala Glu Leu Arg Asp Phe Lys Asn Lys Met Leu Pro	252
50 55 60	
ctg ctg gag gtg gca gag aag gag cgg gag gca ctc aga act gag gcc Leu Leu Glu Val Ala Glu Lys Glu Arg Glu Ala Leu Arg Thr Glu Ala	300
65 70 75 80	
gac acc atc tcc ggg aga gtg gat cgt ctg gag cgg gag gta gac tat Asp Thr Ile Ser Gly Arg Val Asp Arg Leu Glu Arg Glu Val Asp Tyr	348
85 90 95	
ctg gag acc cag aac cca gct ctc ccc tgt gta gag ttt gat gag aag Leu Glu Thr Gln Asn Pro Ala Leu Pro Cys Val Glu Phe Asp Glu Lys	396
100 105 110	
gtg act gga ggc cct ggg acc aaa ggc aag gga aga agg aat gag aag Val Thr Gly Gly Pro Gly Thr Lys Gly Lys Gly Arg Arg Asn Glu Lys	444
115 120 125	
tac gat atg gtg aca gac tgt ggc tac aca atc tct caa gtg aga tca Tyr Asp Met Val Thr Asp Cys Gly Tyr Thr Ile Ser Gln Val Arg Ser	492
130 135 140	
atg aag att ctg aag cga ttt ggt ggc cca gct ggt cta tgg acc aag Met Lys Ile Leu Lys Arg Phe Gly Gly Pro Ala Gly Leu Trp Thr Lys	540
145 150 155 160	
gat cca ctg ggg caa aca gag aag atc tac gtg tta gat ggg aca cag Asp Pro Leu Gly Gln Thr Glu Lys Ile Tyr Val Leu Asp Gly Thr Gln	588
165 170 175	

aat gac aca gcc ttt gtc ttc cca agg ctg cgt gac ttc acc ctt gcc		636	
Asn Asp Thr Ala Phe Val Phe Pro Arg Leu Arg Asp Phe Thr Leu Ala			
180	185	190	
atg gct gcc cgg aaa gct tcc cga gtc cgg gtg ccc ttc ccc tgg gta		684	
Met Ala Ala Arg Lys Ala Ser Arg Val Arg Val Pro Phe Pro Trp Val			
195	200	205	
ggc aca ggg cag ctg gta tat ggt ggc ttt ctt tat ttt gct cgg agg		732	
Gly Thr Gly Gln Leu Val Tyr Gly Gly Phe Leu Tyr Phe Ala Arg Arg			
210	215	220	
cct cct gga aga cct ggt gga ggt gag atg gag aac act ttg cag		780	
Pro Pro Gly Arg Pro Gly Gly Glu Met Glu Asn Thr Leu Gln			
225	230	235	240
cta atc aaa ttc cac ctg gca aac cga aca gtg gtg gac agc tca gta		828	
Leu Ile Lys Phe His Leu Ala Asn Arg Thr Val Val Asp Ser Ser Val			
245	250	255	
ttc cca gca gag ggg ctg atc ccc ccc tac ggc ttg aca gca gac acc		876	
Phe Pro Ala Glu Gly Leu Ile Pro Pro Tyr Gly Leu Thr Ala Asp Thr			
260	265	270	
tac atc gac ctg gca gct gat gag gaa ggt ctt tgg gct gtc tat gcc		924	
Tyr Ile Asp Leu Ala Ala Asp Glu Glu Gly Leu Trp Ala Val Tyr Ala			
275	280	285	
acc cgg gag gat gac agg cac ttg tgt ctg gcc aag tta gat cca cag		972	
Thr Arg Glu Asp Asp Arg His Leu Cys Leu Ala Lys Leu Asp Pro Gln			
290	295	300	
aca ctg gac aca gag cag cag tgg gac aca cca tgt ccc aga gag aat		1020	
Thr Leu Asp Thr Glu Gln Gln Trp Asp Thr Pro Cys Pro Arg Glu Asn			
305	310	315	320
gct gag gct gcc ttt gtc atc tgt ggg acc ctc tat gtc gtc tat aac		1068	
Ala Glu Ala Ala Phe Val Ile Cys Gly Thr Leu Tyr Val Val Tyr Asn			
325	330	335	
acc cgt cct gcc agt cgg gcc cgc atc cag tgc tcc ttt gat gcc agc		1116	
Thr Arg Pro Ala Ser Arg Ala Arg Ile Gln Cys Ser Phe Asp Ala Ser			
340	345	350	
ggc acc ctg acc cct gaa cgg gca gca ctc cct tat ttt ccc cgc aga		1164	

Gly Thr Leu Thr Pro Glu Arg Ala Ala Leu Pro Tyr Phe Pro Arg Arg				
355	360	365		
tat ggt gcc cat gcc agc ctc cgc tat aac ccc cga gaa cgc cag ctc				1212
Tyr Gly Ala His Ala Ser Leu Arg Tyr Asn Pro Arg Glu Arg Gln Leu				
370	375	380		
tat gcc tgg gat gat ggc tac cag att gtc tat aag ctg gag atg agg				1260
Tyr Ala Trp Asp Asp Gly Tyr Gln Ile Val Tyr Lys Leu Glu Met Arg				
385	390	395	400	
aag aaa gag gag gag gtt tga ggagctagcc ttgttttttgcatctttctc				1311
Lys Lys Glu Glu Val				
405				
actccccatac atttatatta tatccccact aaatttcttg ttccctcattc ttcaaatgtg				1371
ggccagttgt ggctcaaatc ctctatattt ttagccaatg gcaatcaaat tctttcagct				1431
cctttgttc atacggaact ccagatcctg agtaatcctt ttagagcccg aagagtcaaa				1491
accctcaatg ttccctcctg ctctcctgcc ccatgtcaac aaatttcagg ctaaggatgc				1551
cccagaccca gggctctaac cttgtatgcg ggcaggccca gggagcaggc agcagtgttc				1611
ttcccctcag agtgacttgg ggagggagaa ataggaggag acgtccagct ctgtcctctc				1671
ttcctcactc ctcccttcag tgtcctgagg aacaggactt tctccacatt gttttgtatt				1731
gcaacatttt gcattaaaag gaaaatccac tgctaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa				1791
a				1792

<210> 38
<211> 406
<212> PRT
<213> human

<400> 38

Met Gly Pro Ser Thr Pro Leu Leu Ile Leu Phe Leu Leu Ser Trp Ser
1 5 10 15

Gly Pro Leu Gln Gly Gln Gln His His Leu Val Glu Tyr Met Glu Arg
20 25 30

Arg Leu Ala Ala Leu Glu Glu Arg Leu Ala Gln Cys Gln Asp Gln Ser
35 40 45

Ser Arg His Ala Ala Glu Leu Arg Asp Phe Lys Asn Lys Met Leu Pro
50 55 60

Leu Leu Glu Val Ala Glu Lys Glu Arg Glu Ala Leu Arg Thr Glu Ala
65 70 75 80

Asp Thr Ile Ser Gly Arg Val Asp Arg Leu Glu Arg Glu Val Asp Tyr
85 90 95

Leu Glu Thr Gln Asn Pro Ala Leu Pro Cys Val Glu Phe Asp Glu Lys
100 105 110

Val Thr Gly Gly Pro Gly Thr Lys Gly Lys Gly Arg Arg Asn Glu Lys
115 120 125

Tyr Asp Met Val Thr Asp Cys Gly Tyr Thr Ile Ser Gln Val Arg Ser
130 135 140

Met Lys Ile Leu Lys Arg Phe Gly Gly Pro Ala Gly Leu Trp Thr Lys
145 150 155 160

Asp Pro Leu Gly Gln Thr Glu Lys Ile Tyr Val Leu Asp Gly Thr Gln
165 170 175

Asn Asp Thr Ala Phe Val Phe Pro Arg Leu Arg Asp Phe Thr Leu Ala
180 185 190

Met Ala Ala Arg Lys Ala Ser Arg Val Arg Val Pro Phe Pro Trp Val

195

200

205

Gly Thr Gly Gln Leu Val Tyr Gly Gly Phe Leu Tyr Phe Ala Arg Arg
210 215 220

Pro Pro Gly Arg Pro Gly Gly Glu Met Glu Asn Thr Leu Gln
225 230 235 240

Leu Ile Lys Phe His Leu Ala Asn Arg Thr Val Val Asp Ser Ser Val
245 250 255

Phe Pro Ala Glu Gly Leu Ile Pro Pro Tyr Gly Leu Thr Ala Asp Thr
260 265 270

Tyr Ile Asp Leu Ala Ala Asp Glu Glu Gly Leu Trp Ala Val Tyr Ala
275 280 285

Thr Arg Glu Asp Asp Arg His Leu Cys Leu Ala Lys Leu Asp Pro Gln
290 295 300

Thr Leu Asp Thr Glu Gln Gln Trp Asp Thr Pro Cys Pro Arg Glu Asn
305 310 315 320

Ala Glu Ala Ala Phe Val Ile Cys Gly Thr Leu Tyr Val Val Tyr Asn
325 330 335

Thr Arg Pro Ala Ser Arg Ala Arg Ile Gln Cys Ser Phe Asp Ala Ser
340 345 350

Gly Thr Leu Thr Pro Glu Arg Ala Ala Leu Pro Tyr Phe Pro Arg Arg
355 360 365

Tyr Gly Ala His Ala Ser Leu Arg Tyr Asn Pro Arg Glu Arg Gln Leu
370 375 380

Tyr Ala Trp Asp Asp Gly Tyr Gln Ile Val Tyr Lys Leu Glu Met Arg
385 390 395 400

Lys Lys Glu Glu Glu Val
405

<210> 39
<211> 1925
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (127)..(1278)
<223>

<400>	39																
agtggagtg	gacaggtaa	taaaggaa	acagggc	ctgg	ggaa	aggc	cctgt	ttagg	60								
tagctgg	cac	caggagcc	gtt	ggcaagg	ga	agaggcc	caca	ccctgc	ccctg	ctctgt	gca	120					
gccaga	atg	ggt	gtg	aag	g	cg	tct	caa	ac	g	gc	ttt	gt	gt	ct	gt	168
	Met	Gly	Val	Lys	Ala	Ser	Gln	Thr	Gly	Phe	Val	Val	Leu	Val			
1		5	10						
ctg	ctc	cag	tgc	tgc	tct	gca	tac	aaa	ctg	gtc	tgc	tac	tac	acc	acc	216	
Leu	Leu	Gln	Cys	Cys	Ser	Ala	Tyr	Lys	Leu	Val	Cys	Tyr	Tyr	Thr	Ser		
15		20	25	.	.	.	30		
tgg	tcc	cag	tac	cgg	gaa	ggc	gat	ggg	agc	tgc	ttc	cca	gat	gcc	ctt	264	
Trp	Ser	Gln	Tyr	Arg	Glu	Gly	Asp	Gly	Ser	Cys	Phe	Pro	Asp	Ala	Leu		
35		40	45	.	.	.			
gac	cgc	ttc	ctc	tgt	acc	cac	atc	atc	tac	agc	ttt	gcc	aat	ata	agc	312	
Asp	Arg	Phe	Leu	Cys	Thr	His	Ile	Ile	Tyr	Ser	Phe	Ala	Asn	Ile	Ser		
50		55	60	.	.	.			
aac	gat	cac	atc	gac	acc	tgg	gag	tgg	aat	gat	gt	ac	ctc	tac	ggc	360	
Asn	Asp	His	Ile	Asp	Thr	Trp	Glu	Trp	Asn	Asp	Val	Thr	Leu	Tyr	Gly		
65		70	75	.	.	.			

atg ctc aac aca ctc aag aac agg aac ccc aac ctg aag act ctc ttg Met Leu Asn Thr Leu Lys Asn Arg Asn Pro Asn Leu Lys Thr Leu Leu	80	85	90	408
tct gtc gga gga tgg aac ttt ggg tct caa aga tt tcc aag ata gcc Ser Val Gly Gly Trp Asn Phe Gly Ser Gln Arg Phe Ser Lys Ile Ala	95	100	105	110
tcc aac acc cag agt cgc cg act ttc atc aag tca gta ccg cca ttc Ser Asn Thr Gln Ser Arg Arg Thr Phe Ile Lys Ser Val Pro Pro Phe	115	120	125	504
ctg cgc acc cat ggc ttt gat ggg ctg gac ctt gcc tgg ctc tac cct Leu Arg Thr His Gly Phe Asp Gly Leu Asp Leu Ala Trp Leu Tyr Pro	130	135	140	552
gga cgg aga gac aaa cag cat ttt acc acc cta atc aag gaa atg aag Gly Arg Arg Asp Lys Gln His Phe Thr Thr Leu Ile Lys Glu Met Lys	145	150	155	600
gcc gaa ttt ata aag gaa gcc cag cca ggg aaa aag cag ctc ctg ctc Ala Glu Phe Ile Lys Glu Ala Gln Pro Gly Lys Lys Gln Leu Leu Leu	160	165	170	648
agc gca gca ctg tct gcg ggg aag gtc acc att gac agc agc tat gac Ser Ala Ala Leu Ser Ala Gly Lys Val Thr Ile Asp Ser Ser Tyr Asp	175	180	185	190
att gcc aag ata tcc caa cac ctg gat ttc att agc atc atg acc tac Ile Ala Lys Ile Ser Gln His Leu Asp Phe Ile Ser Ile Met Thr Tyr	195	200	205	744
gat ttt cat gga gcc tgg cgt ggg acc aca ggc cat cac agt ccc ctg Asp Phe His Gly Ala Trp Arg Gly Thr Thr Gly His His Ser Pro Leu	210	215	220	792
ttc cga ggt cag gag gat gca agt cct gac aga ttc agc aac act gac Phe Arg Gly Gln Glu Asp Ala Ser Pro Asp Arg Phe Ser Asn Thr Asp	225	230	235	840
tat gct gtg ggg tac atg ttg agg ctg ggg gct cct gcc agt aag ctg Tyr Ala Val Gly Tyr Met Leu Arg Leu Gly Ala Pro Ala Ser Lys Leu	240	245	250	888
gtg atg ggc atc ccc acc ttc ggg agg agc ttc act ctg gct tct tct				936

Val Met Gly Ile Pro Thr Phe Gly Arg Ser Phe Thr Leu Ala Ser Ser				
255	260	265	270	
gag act ggt gtt gga gcc cca atc tca gga ccg gga att cca ggc cg				984
Glu Thr Gly Val Gly Ala Pro Ile Ser Gly Pro Gly Ile Pro Gly Arg				
275	280	285		
ttc acc aag gag gca ggg acc ctt gcc tac tat gag atc tgt gac ttc				1032
Phe Thr Lys Glu Ala Gly Thr Leu Ala Tyr Tyr Glu Ile Cys Asp Phe				
290	295	300		
ctc cgc gga gcc aca gtc cat aga acc ctc ggc cag cag gtc ccc tat				1080
Leu Arg Gly Ala Thr Val His Arg Thr Leu Gly Gln Gln Val Pro Tyr				
305	310	315		
gcc acc aag ggc aac cag tgg gta gga tac gac gac cag gaa agc gtc				1128
Ala Thr Lys Gly Asn Gln Trp Val Gly Tyr Asp Asp Gln Glu Ser Val				
320	325	330		
aaa agc aag gtg cag tac ctg aag gat agg cag ctg gca ggc gcc atg				1176
Lys Ser Lys Val Gln Tyr Leu Lys Asp Arg Gln Leu Ala Gly Ala Met				
335	340	345	350	
gta tgg gcc ctg gac ctg gat gac ttc cag ggc tcc ttc tgc ggc cag				1224
Val Trp Ala Leu Asp Leu Asp Asp Phe Gln Gly Ser Phe Cys Gly Gln				
355	360	365		
gat ctg cgc ttc cct ctc acc aat gcc atc aag gat gca ctc gct gca				1272
Asp Leu Arg Phe Pro Leu Thr Asn Ala Ile Lys Asp Ala Leu Ala Ala				
370	375	380		
acg tag ccctctgttc tgcacacagc acgggggcca aggatgcccc gtccccctct				1328
Thr				
ggctccagct ggccgggagc ctgatcacct gccctgctga gtcccaggct gagcctcagt				1388
ctccctccct tggggcctat gcagaggatcc acaacacaca gattttagct cagccctgg				1448
ggcgagagag gtagggatgg ggctgtgggg atagtggggc atcgcaatgt aagactcgg				1508
attagtagac actgttgat gattaatgga aatgtttaca gatccccaaag cctggcaagg				1568
gaatttcttc aactccctgc cccctagccc tccttatcaa aggacaccat ttggcaagc				1628

tctatcacca aggagccaaa catcctacaa gacacagtga ccatactaata tataccccct	1688
gcaaagccag cttgaaacct tcacttagga acgtaatcgt gtcccctatc ctacttcccc	1748
ttcctaattc cacagctgct caataaagta caagagttt aacagtgtgtt ggcgctttgc	1808
tttggtctat ctttgagcgc ccactagacc cactggactc acctccccca tctcttctgg	1868
gttccttcct ctgagccttg ggaccctga gcttgcagag atgaaggccg ccatgtt	1925

<210> 40
 <211> 383
 <212> PRT
 <213> human

<400> 40

Met Gly Val Lys Ala Ser Gln Thr Gly Phe Val Val Leu Val Leu Leu			
1	5	10	15

Gln Cys Cys Ser Ala Tyr Lys Leu Val Cys Tyr Tyr Thr Ser Trp Ser		
20	25	30

Gln Tyr Arg Glu Gly Asp Gly Ser Cys Phe Pro Asp Ala Leu Asp Arg		
35	40	45

Phe Leu Cys Thr His Ile Ile Tyr Ser Phe Ala Asn Ile Ser Asn Asp		
50	55	60

His Ile Asp Thr Trp Glu Trp Asn Asp Val Thr Leu Tyr Gly Met Leu			
65	70	75	80

Asn Thr Leu Lys Asn Arg Asn Pro Asn Leu Lys Thr Leu Leu Ser Val		
85	90	95

Gly Gly Trp Asn Phe Gly Ser Gln Arg Phe Ser Lys Ile Ala Ser Asn		
100	105	110

Thr Gln Ser Arg Arg Thr Phe Ile Lys Ser Val Pro Pro Phe Leu Arg
115 120 125

Thr His Gly Phe Asp Gly Leu Asp Leu Ala Trp Leu Tyr Pro Gly Arg
130 135 140

Arg Asp Lys Gln His Phe Thr Thr Leu Ile Lys Glu Met Lys Ala Glu
145 150 155 160

Phe Ile Lys Glu Ala Gln Pro Gly Lys Lys Gln Leu Leu Leu Ser Ala
165 170 175

Ala Leu Ser Ala Gly Lys Val Thr Ile Asp Ser Ser Tyr Asp Ile Ala
180 185 190

Lys Ile Ser Gln His Leu Asp Phe Ile Ser Ile Met Thr Tyr Asp Phe
195 200 205

His Gly Ala Trp Arg Gly Thr Thr Gly His His Ser Pro Leu Phe Arg
210 215 220

Gly Gln Glu Asp Ala Ser Pro Asp Arg Phe Ser Asn Thr Asp Tyr Ala
225 230 235 240

Val Gly Tyr Met Leu Arg Leu Gly Ala Pro Ala Ser Lys Leu Val Met
245 250 255

Gly Ile Pro Thr Phe Gly Arg Ser Phe Thr Leu Ala Ser Ser Glu Thr
260 265 270

Gly Val Gly Ala Pro Ile Ser Gly Pro Gly Ile Pro Gly Arg Phe Thr
275 280 285

Lys Glu Ala Gly Thr Leu Ala Tyr Tyr Glu Ile Cys Asp Phe Leu Arg
 290 295 300

Gly Ala Thr Val His Arg Thr Leu Gly Gln Gln Val Pro Tyr Ala Thr
 305 310 315 320

Lys Gly Asn Gln Trp Val Gly Tyr Asp Asp Gln Glu Ser Val Lys Ser
 325 330 335

Lys Val Gln Tyr Leu Lys Asp Arg Gln Leu Ala Gly Ala Met Val Trp
 340 345 350

Ala Leu Asp Leu Asp Asp Phe Gln Gly Ser Phe Cys Gly Gln Asp Leu
 355 360 365

Arg Phe Pro Leu Thr Asn Ala Ile Lys Asp Ala Leu Ala Ala Thr
 370 375 380

<210> 41

<211> 2105

<212> DNA

<213> human

<220>

<221> CDS

<222> (235)..(1752)

<223>

<400> 41

gtcccagctc gggaggcacat cagaggctta gaggcgagtg ggaagggact cagacagtgc 60

aggacgagaa acgccccggg caccaaagcc cctcagagcg tcgccccgc ctctagttct 120

agaaaagtcag tttcccgca ctggcacccc ggaacctcag gggctgccga gctggggggg 180

cgctcaagct gcgaggatcc gggctgcccc cgagacgagg agcggcgcc cagg atg 237

Met

1

ggg tgc atg aag tcc aag ttc ctc cag gtc gga ggc aat aca ttc tca		285	
Gly Cys Met Lys Ser Lys Phe Leu Gln Val Gly Gly Asn Thr Phe Ser			
5	10	15	
aaa act gaa acc agc gcc agc cca cac tgt cct gtg tac gtg ccg gat		333	
Lys Thr Glu Thr Ser Ala Ser Pro His Cys Pro Val Tyr Val Pro Asp			
20	25	30	
ccc aca tcc acc atc aag ccg ggg cct aat agc cac aac agc aac aca		381	
Pro Thr Ser Thr Ile Lys Pro Gly Pro Asn Ser His Asn Ser Asn Thr			
35	40	45	
cca gga atc agg gag gca ggc tct gag gac atc atc gtg gtt gcc ctg		429	
Pro Gly Ile Arg Glu Ala Gly Ser Glu Asp Ile Ile Val Val Ala Leu			
50	55	60	65
tat gat tac gag gcc att cac cac gaa gac ctc agc ttc cag aag ggg		477	
Tyr Asp Tyr Glu Ala Ile His His Glu Asp Leu Ser Phe Gln Lys Gly			
70	75	80	
gac cag atg gtg gtc cta gag gaa tcc ggg gag tgg tgg aag gct cga		525	
Asp Gln Met Val Val Leu Glu Glu Ser Gly Glu Trp Trp Lys Ala Arg			
85	90	95	
tcc ctg gcc acc cgg aag gag ggc tac atc cca agc aac tat gtc gcc		573	
Ser Leu Ala Thr Arg Lys Glu Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Tyr Val Ala			
100	105	110	
cgc gtt gac tct ctg gag aca gag gag tgg ttt ttc aag ggc atc agc		621	
Arg Val Asp Ser Leu Glu Thr Glu Glu Trp Phe Phe Lys Gly Ile Ser			
115	120	125	
cgg aag gac gca gag cgc caa ctg ctg gct ccc ggc aac atg ctg ggc		669	
Arg Lys Asp Ala Glu Arg Gln Leu Leu Ala Pro Gly Asn Met Leu Gly			
130	135	140	145
tcc ttc atg atc cgg gat agc gag acc act aaa gga agc tac tct ttg		717	
Ser Phe Met Ile Arg Asp Ser Glu Thr Thr Lys Gly Ser Tyr Ser Leu			
150	155	160	
tcc gtg cga gac tac gac cct cgg cag gga gat acc gtg aaa cat tac		765	
Ser Val Arg Asp Tyr Asp Pro Arg Gln Gly Asp Thr Val Lys His Tyr			
165	170	175	
aag atc cgg acc ctg gac aac ggg ggc ttc tac ata tcc ccc cga agc		813	

Lys Ile Arg Thr Leu Asp Asn Gly Gly Phe Tyr Ile Ser Pro Arg Ser			
180	185	190	
acc ttc agc act ctg cag gag ctg gtg gac cac tac aag aag ggg aac			861
Thr Phe Ser Thr Leu Gln Glu Leu Val Asp His Tyr Lys Lys Gly Asn			
195	200	205	
gac ggg ctc tgc cag aaa ctg tcg gtg ccc tgc atg tct tcc aag ccc			909
Asp Gly Leu Cys Gln Lys Leu Ser Val Pro Cys Met Ser Ser Lys Pro			
210	215	220	225
cag aag cct tgg gag aaa gat gcc tgg gag atc cct cgg gaa tcc ctc			957
Gln Lys Pro Trp Glu Lys Asp Ala Trp Glu Ile Pro Arg Glu Ser Leu			
230	235	240	
aag ctg gag aag aaa ctt gga gct ggg cag ttt ggg gaa gtc tgg atg			1005
Lys Leu Glu Lys Leu Gly Ala Gly Gln Phe Gly Glu Val Trp Met			
245	250	255	
gcc acc tac aac aag cac acc aag gtg gca gtg aag acg atg aag cca			1053
Ala Thr Tyr Asn Lys His Thr Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys Pro			
260	265	270	
ggg agc atg tcg gtg gag gcc ttc ctg gca gag gcc aac gtg atg aaa			1101
Gly Ser Met Ser Val Glu Ala Phe Leu Ala Glu Ala Asn Val Met Lys			
275	280	285	
act ctg cag cat gac aag ctg gtc aaa ctt cat gcg gtg gtc acc aag			1149
Thr Leu Gln His Asp Lys Leu Val Lys Leu His Ala Val Val Thr Lys			
290	295	300	305
gag ccc atc tac atc acg gag ttc atg gcc aaa gga agc ttg ctg			1197
Glu Pro Ile Tyr Ile Ile Thr Glu Phe Met Ala Lys Gly Ser Leu Leu			
310	315	320	
gac ttt ctg aaa agt gat gag ggc agc aag cag cca ttg cca aaa ctc			1245
Asp Phe Leu Lys Ser Asp Glu Gly Ser Lys Gln Pro Leu Pro Lys Leu			
325	330	335	
att gac ttc tca gcc cag att gca gaa ggc atg gcc ttc atc gag cag			1293
Ile Asp Phe Ser Ala Gln Ile Ala Glu Gly Met Ala Phe Ile Glu Gln			
340	345	350	
agg aac tac atc cac cga gac ctc cga gct gcc aac atc ttg gtc tct			1341
Arg Asn Tyr Ile His Arg Asp Leu Arg Ala Ala Asn Ile Leu Val Ser			

	355	360	365	
gca tcc ctg gtg tgt aag att gct gac ttt ggc ctg gcc cgg gtc att Ala Ser Leu Val Cys Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Val Ile	370	375	380	385
1389				
gag gac aac gag tac acg gct cg ^g gaa ggg gcc aag ttc ccc atc aag Glu Asp Asn Glu Tyr Thr Ala Arg Glu Gly Ala Lys Phe Pro Ile Lys	390	395	400	1437
tgg aca gct cct gaa gcc atc aac ttt ggc tcc ttc acc atc aag tca Trp Thr Ala Pro Glu Ala Ile Asn Phe Gly Ser Phe Thr Ile Lys Ser	405	410	415	1485
gac gtc tgg tcc ttt ggt atc ctg ctg atg gag atc gtc acc tac ggc Asp Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Met Glu Ile Val Thr Tyr Gly	420	425	430	1533
cgg atc cct tac cca ggg atg tca aac cct gaa gtg atc cga gct ctg Arg Ile Pro Tyr Pro Gly Met Ser Asn Pro Glu Val Ile Arg Ala Leu	435	440	445	1581
gag cgt gga tac cgg atg cct cgc cca gag aac tgc cca gag gag ctc Glu Arg Gly Tyr Arg Met Pro Arg Pro Glu Asn Cys Pro Glu Glu Leu	450	455	460	1629
tac aac atc atg atg cgc tgc tgg aaa aac cgt ccg gag gag cgg ccg Tyr Asn Ile Met Met Arg Cys Trp Lys Asn Arg Pro Glu Glu Arg Pro	470	475	480	1677
acc ttc gaa tac atc cag agt gtg ctg gat gac ttc tac acg gcc aca Thr Phe Glu Tyr Ile Gln Ser Val Leu Asp Asp Phe Tyr Thr Ala Thr	485	490	495	1725
gag agc cag tac caa cag cag cca tga tagggaggac cagggcaggg Glu Ser Gln Tyr Gln Gln Pro	500	505		1772
ccaggggtg cccaggttgt ggctgcaagg tggctccagc accatccgcc agggcccccaca				1832
cccccttcct actccccagac acccacccctc gcttcagcca cagtttcctc atctgtccag				1892
tggtaggtt ggactggaaa atcttttt gactcttgca atccacaatc tgacattctc				1952
aggaagcccc caagttgata tttctatttc ctggaatgggt tggattttag ttacagctgt				2012

gatttggaaag ggaaactttc aaaatagtga aatgaatatt taaataaaag atataaatgc 2072

caaagtctt accaaaaaaaaaaaaaaa aaa 2105

<210> 42

<211> 505

<212> PRT

<213> human

<400> 42

Met Gly Cys Met Lys Ser Lys Phe Leu Gln Val Gly Gly Asn Thr Phe
1 5 10 15

Ser Lys Thr Glu Thr Ser Ala Ser Pro His Cys Pro Val Tyr Val Pro
20 25 30

Asp Pro Thr Ser Thr Ile Lys Pro Gly Pro Asn Ser His Asn Ser Asn
35 40 45

Thr Pro Gly Ile Arg Glu Ala Gly Ser Glu Asp Ile Ile Val Val Ala
50 55 60

Leu Tyr Asp Tyr Glu Ala Ile His His Glu Asp Leu Ser Phe Gln Lys
65 70 75 80

Gly Asp Gln Met Val Val Leu Glu Glu Ser Gly Glu Trp Trp Lys Ala
85 90 95

Arg Ser Leu Ala Thr Arg Lys Glu Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Tyr Val
100 105 110

Ala Arg Val Asp Ser Leu Glu Thr Glu Glu Trp Phe Phe Lys Gly Ile
115 120 125

Ser Arg Lys Asp Ala Glu Arg Gln Leu Leu Ala Pro Gly Asn Met Leu
130 135 140

Gly Ser Phe Met Ile Arg Asp Ser Glu Thr Thr Lys Gly Ser Tyr Ser
145 150 155 160

Leu Ser Val Arg Asp Tyr Asp Pro Arg Gln Gly Asp Thr Val Lys His
165 170 175

Tyr Lys Ile Arg Thr Leu Asp Asn Gly Gly Phe Tyr Ile Ser Pro Arg
180 185 190

Ser Thr Phe Ser Thr Leu Gln Glu Leu Val Asp His Tyr Lys Lys Gly
195 200 205

Asn Asp Gly Leu Cys Gln Lys Leu Ser Val Pro Cys Met Ser Ser Lys
210 215 220

Pro Gln Lys Pro Trp Glu Lys Asp Ala Trp Glu Ile Pro Arg Glu Ser
225 230 235 240

Leu Lys Leu Glu Lys Lys Leu Gly Ala Gly Gln Phe Gly Glu Val Trp
245 250 255

Met Ala Thr Tyr Asn Lys His Thr Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys
260 265 270

Pro Gly Ser Met Ser Val Glu Ala Phe Leu Ala Glu Ala Asn Val Met
275 280 285

Lys Thr Leu Gln His Asp Lys Leu Val Lys Leu His Ala Val Val Thr
290 295 300

Lys Glu Pro Ile Tyr Ile Ile Thr Glu Phe Met Ala Lys Gly Ser Leu

305 310 315 320

Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Glu Gly Ser Lys Gln Pro Leu Pro Lys
325 330 335

Leu Ile Asp Phe Ser Ala Gln Ile Ala Glu Gly Met Ala Phe Ile Glu
340 345 350

Gln Arg Asn Tyr Ile His Arg Asp Leu Arg Ala Ala Asn Ile Leu Val
355 360 365

Ser Ala Ser Leu Val Cys Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Val
370 375 380

Ile Glu Asp Asn Glu Tyr Thr Ala Arg Glu Gly Ala Lys Phe Pro Ile
385 390 395 400

Lys Trp Thr Ala Pro Glu Ala Ile Asn Phe Gly Ser Phe Thr Ile Lys
405 410 415

Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Met Glu Ile Val Thr Tyr
420 425 430

Gly Arg Ile Pro Tyr Pro Gly Met Ser Asn Pro Glu Val Ile Arg Ala
435 440 445

Leu Glu Arg Gly Tyr Arg Met Pro Arg Pro Glu Asn Cys Pro Glu Glu
450 455 460

Leu Tyr Asn Ile Met Met Arg Cys Trp Lys Asn Arg Pro Glu Glu Arg
465 470 475 480

Pro Thr Phe Glu Tyr Ile Gln Ser Val Leu Asp Asp Phe Tyr Thr Ala
485 490 495

Thr Glu Ser Gln Tyr Gln Gln Gln Pro
 500 505

<210> 43
 <211> 3432
 <212> DNA
 <213> human

<220>
 <221> CDS
 <222> (248)..(2572)
 <223>

<400> 43
 actccagcgc gcggctacct acgcttggtg ctgccttct ccagccatcg gagaccagag 60
 ccgccccctc tgctcgagaa aggggctcag cggcggcgga agcggagggg gaccaccgtg 120
 gagagcgcgg tcccagcccg gccactgcgg atccctgaaa ccaaaaagct cctgctgctt 180
 ctgtaccccg cctgtccctc ccagctgcgc agggccccctt cgtggatca tcagccgaa 240
 gacaggg atg gag agg cct ctg tgc tcc cac ctc tgc agc tgc ctg gct 289
 Met Glu Arg Pro Leu Cys Ser His Leu Cys Ser Cys Leu Ala
 1 5 10
 atg ctg gcc ctc ctg tcc ccc ctg agc ctg gca cag tat gac agc tgg 337
 Met Leu Ala Leu Leu Ser Pro Leu Ser Leu Ala Gln Tyr Asp Ser Trp
 15 20 25 30
 ccc cat tac ccc gag tac ttc cag caa ccg gct cct gag tat cac cag 385
 Pro His Tyr Pro Glu Tyr Phe Gln Gln Pro Ala Pro Glu Tyr His Gln
 35 40 45
 ccc cag gcc ccc gcc aac gtg gcc aag att cag ctg cgc ctg gct ggg 433
 Pro Gln Ala Pro Ala Asn Val Ala Lys Ile Gln Leu Arg Leu Ala Gly
 50 55 60
 cag aag agg aag cac agc gag ggc cgg gtg gag gtg tac tat gat ggc 481
 Gln Lys Arg Lys His Ser Glu Gly Arg Val Glu Val Tyr Tyr Asp Gly
 65 70 75

cag tgg ggc acc gtg tgc gat gac gac ttc tcc atc cac gct gcc cac		529
Gln Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Asp Phe Ser Ile His Ala Ala His		
80	85	90
gtc gtc tgc cgg gag ctg ggc tat gtg gag gcc aag tcc tgg act gcc		577
Val Val Cys Arg Glu Leu Gly Tyr Val Glu Ala Lys Ser Trp Thr Ala		
95	100	105
110		
agc tcc tcc tac ggc aag gga gaa ggg ccc atc tgg tta gac aat ctc		625
Ser Ser Ser Tyr Gly Lys Gly Glu Gly Pro Ile Trp Leu Asp Asn Leu		
115	120	125
cac tgt act ggc aac gag gcg acc ctt gca gca tgc acc tcc aat ggc		673
His Cys Thr Gly Asn Glu Ala Thr Leu Ala Ala Cys Thr Ser Asn Gly		
130	135	140
tgg ggc gtc act gac tgc aag cac acg gag gat gtc ggt gtg gtg tgc		721
Trp Gly Val Thr Asp Cys Lys His Thr Glu Asp Val Gly Val Val Cys		
145	150	155
agc gac aaa agg att cct ggg ttc aaa ttt gac aat tcg ttg atc aac		769
Ser Asp Lys Arg Ile Pro Gly Phe Lys Phe Asp Asn Ser Leu Ile Asn		
160	165	170
cag ata gag aac ctg aat atc cag gtg gag gac att cgg att cga gcc		817
Gln Ile Glu Asn Leu Asn Ile Gln Val Glu Asp Ile Arg Ile Arg Ala		
175	180	185
190		
atc ctc tca acc tac cgc aag cgc acc cca gtg atg gag ggc tac gtg		865
Ile Leu Ser Thr Tyr Arg Lys Arg Thr Pro Val Met Glu Gly Tyr Val		
195	200	205
gag gtg aag gag ggc aag acc tgg aag cag atc tgt gac aag cac tgg		913
Glu Val Lys Glu Gly Lys Thr Trp Lys Gln Ile Cys Asp Lys His Trp		
210	215	220
acg gcc aag aat tcc cgc gtg gtc tgc ggc atg ttt ggc ttc cct ggg		961
Thr Ala Lys Asn Ser Arg Val Val Cys Gly Met Phe Gly Phe Pro Gly		
225	230	235
gag agg aca tac aat acc aaa gtg tac aaa atg ttt gcc tca cgg agg		1009
Glu Arg Thr Tyr Asn Thr Lys Val Tyr Lys Met Phe Ala Ser Arg Arg		
240	245	250
aag cag cgc tac tgg cca ttc tcc atg gac tgc acc ggc aca gag gcc		1057

Lys Gln Arg Tyr Trp Pro Phe Ser Met Asp Cys Thr Gly Thr Glu Ala			
255	260	265	270
cac atc tcc agc tgc aag ctg ggc ccc cag gtg tca ctg gac ccc atg			1105
His Ile Ser Ser Cys Lys Leu Gly Pro Gln Val Ser Leu Asp Pro Met			
275	280	285	
aag aat gtc acc tgc gag aat ggg ctg ccg gcc gtg gtg agt tgt gtg			1153
Lys Asn Val Thr Cys Glu Asn Gly Leu Pro Ala Val Val Ser Cys Val			
290	295	300	
cct ggg cag gtc ttc agc cct gac gga ccc tcg aga ttc cgg aaa gca			1201
Pro Gly Gln Val Phe Ser Pro Asp Gly Pro Ser Arg Phe Arg Lys Ala			
305	310	315	
tac aag cca gag caa ccc ctg gtg cga ctg aga ggc ggt gcc tac atc			1249
Tyr Lys Pro Glu Gln Pro Leu Val Arg Leu Arg Gly Gly Ala Tyr Ile			
320	325	330	
ggg gag ggc cgc gtg gag gtg ctc aaa aat gga gaa tgg ggg acc gtc			1297
Gly Glu Gly Arg Val Glu Val Leu Lys Asn Gly Glu Trp Gly Thr Val			
335	340	345	350
tgc gac gac aag tgg gac ctg gtg tcg gcc agt gtg gtc tgc aga gag			1345
Cys Asp Asp Lys Trp Asp Leu Val Ser Ala Ser Val Val Cys Arg Glu			
355	360	365	
ctg ggc ttt ggg agt gcc aaa gag gca gtc act ggc tcc cga ctg ggg			1393
Leu Gly Phe Gly Ser Ala Lys Glu Ala Val Thr Gly Ser Arg Leu Gly			
370	375	380	
caa ggg atc gga ccc atc cac ctc aac gag atc cag tgc aca ggc aat			1441
Gln Gly Ile Gly Pro Ile His Leu Asn Glu Ile Gln Cys Thr Gly Asn			
385	390	395	
gag aag tcc att ata gac tgc aag ttc aat gcc gag tct cag ggc tgc			1489
Glu Lys Ser Ile Ile Asp Cys Lys Phe Asn Ala Glu Ser Gln Gly Cys			
400	405	410	
aac cac gag gag gat gct ggt gtg aga tgc aac acc cct gcc atg ggc			1537
Asn His Glu Glu Asp Ala Gly Val Arg Cys Asn Thr Pro Ala Met Gly			
415	420	425	430
ttg cag aag aag ctg cgc ctg aac ggc ggc cgc aat ccc tac gag ggc			1585
Leu Gln Lys Lys Leu Arg Leu Asn Gly Gly Arg Asn Pro Tyr Glu Gly			

435	440	445	
cga gtg gag gtg ctg gtg gag aga aac ggg tcc ctt gtg tgg ggg atg Arg Val Glu Val Leu Val Glu Arg Asn Gly Ser Leu Val Trp Gly Met 450	455	460	1633
gtg tgt ggc caa aac tgg ggc atc gtg gag gcc atg gtg gtc tgc cgc Val Cys Gly Gln Asn Trp Gly Ile Val Glu Ala Met Val Val Cys Arg 465	470	475	1681
cag ctg ggc ctg gga ttc gcc agc aac gcc ttc cag gag acc tgg tat Gln Leu Gly Leu Gly Phe Ala Ser Asn Ala Phe Gln Glu Thr Trp Tyr 480	485	490	1729
tgg cac gga gat gtc aac agc aac aaa gtg gtc atg agt gga gtg aag Trp His Gly Asp Val Asn Ser Asn Lys Val Val Met Ser Gly Val Lys 495	500	505	1777
tgc tcg gga acg gag ctg tcc ctg gcg cac tgc cgc cac gac ggg gag Cys Ser Gly Thr Glu Leu Ser Leu Ala His Cys Arg His Asp Gly Glu 515	520	525	1825
gac gtg gcc tgc ccc cag ggc gga gtg cag tac ggg gcc gga gtt gcc Asp Val Ala Cys Pro Gln Gly Gly Val Gln Tyr Gly Ala Gly Val Ala 530	535	540	1873
tgc tca gaa acc gcc cct gac ctg gtc ctc aat gcg gag atg gtg cag Cys Ser Glu Thr Ala Pro Asp Leu Val Leu Asn Ala Glu Met Val Gln 545	550	555	1921
cag acc acc tac ctg gag gac cgg ccc atg ttc atg ctg cag tgt gcc Gln Thr Thr Tyr Leu Glu Asp Arg Pro Met Phe Met Leu Gln Cys Ala 560	565	570	1969
atg gag gag aac tgc ctc tcg gcc tca gcc gcg cag acc gac ccc acc Met Glu Glu Asn Cys Leu Ser Ala Ser Ala Ala Gln Thr Asp Pro Thr 575	580	585	2017
acg ggc tac cgc cgg ctc ctg cgc ttc tcc tcc cag atc cac aac aat Thr Gly Tyr Arg Arg Leu Leu Arg Phe Ser Ser Gln Ile His Asn Asn 595	600	605	2065
ggc cag tcc gac ttc cgg ccc aag aac ggc cgc cac gcg tgg atc tgg Gly Gln Ser Asp Phe Arg Pro Lys Asn Gly Arg His Ala Trp Ile Trp 610	615	620	2113

cac gac tgt cac agg cac tac cac agc atg gag gtg ttc acc cac tat		2161
His Asp Cys His Arg His Tyr His Ser Met Glu Val Phe Thr His Tyr		
625	630	635
gac ctg ctg aac ctc aat ggc acc aag gtg gca gag ggc cac aag gcc		2209
Asp Leu Leu Asn Leu Asn Gly Thr Lys Val Ala Glu Gly His Lys Ala		
640	645	650
agc ttc tgc ttg gag gac aca gaa tgt gaa gga gac atc cag aag aat		2257
Ser Phe Cys Leu Glu Asp Thr Glu Cys Glu Gly Asp Ile Gln Lys Asn		
655	660	665
670		
tac gag tgt gcc aac ttc ggc gat cag ggc atc acc atg ggc tgc tgg		2305
Tyr Glu Cys Ala Asn Phe Gly Asp Gln Gly Ile Thr Met Gly Cys Trp		
675	680	685
gac atg tac cgc cat gac atc gac tgc cag tgg gtt gac atc act gac		2353
Asp Met Tyr Arg His Asp Ile Asp Cys Gln Trp Val Asp Ile Thr Asp		
690	695	700
gtg ccc cct gga gac tac ctg ttc cag gtt att aac ccc aac ttc		2401
Val Pro Pro Gly Asp Tyr Leu Phe Gln Val Val Ile Asn Pro Asn Phe		
705	710	715
gag gtt gca gaa tcc gat tac tcc aac aac atc atg aaa tgc agg agc		2449
Glu Val Ala Glu Ser Asp Tyr Ser Asn Asn Ile Met Lys Cys Arg Ser		
720	725	730
cgc tat gac ggc cac cgc atc tgg atg tac aac tgc cac ata ggt ggt		2497
Arg Tyr Asp Gly His Arg Ile Trp Met Tyr Asn Cys His Ile Gly Gly		
735	740	745
750		
tcc ttc agc gaa gag acg gaa aaa aag ttt gag cac ttc agc ggg ctc		2545
Ser Phe Ser Glu Glu Thr Glu Lys Lys Phe Glu His Phe Ser Gly Leu		
755	760	765
tta aac aac cag ctg tcc ccg cag taa agaaggctgc gtggtaact		2592
Leu Asn Asn Gln Leu Ser Pro Gln		
770		
cctgtttca ggccacacca catttccat gggacttccc cccaacaact gagtctgaac		2652
gaatgccacg tgccctcacc cagccccgcc cccaccctgt ccagaccct acagctgtgt		2712

ctaagctcag	gaggaaaggg	accctccat	cattcatggg	gggctgctac	ctgacccttg	2772
gggcctgaga	aggccttggg	ggggtgggt	ttgtccacag	agctgctgga	gcagcaccaa	2832
gagccagtct	tgaccggat	gaggcccaca	gacaggttgt	catacgtttg	tccattcaa	2892
gccaccgagc	tcaccacaga	cacagtggag	cccgctctt	ctccagtgac	acgtggacaa	2952
atgcgggctc	atcagcccc	ccagagaggg	tcaggccgaa	ccccatttct	cctcctctta	3012
ggtcattttc	agcaaacttg	aatatctaga	cctctttcc	aatgaaaccc	tccagtctat	3072
tatagtacaca	tagataatgg	tgccacgtgt	tttctgattt	ggtgagctca	gacttggtgc	3132
ttccctctcc	acaaccccca	cccctgttt	ttcaagatac	tattattata	ttttcacaga	3192
ctttgaagc	acaatattat	tggcatttaa	tattggacat	ctggccctt	ggaagtacaa	3252
atctaaggaa	aaaccaaccc	actgtgttaag	tgactcatct	tcctgtgtt	ccaattctgt	3312
gggttttga	ttcaacggtg	ctataaccag	ggtcctgggt	gacagggcgc	tcactgagca	3372
ccatgtgtca	tcacagacac	ttacacatac	ttgaaacttg	gaataaaaga	aagatttatg	3432

<210> 44

<211> 774

<212> PRT

<213> human

<400> 44

Met	Glu	Arg	Pro	Leu	Cys	Ser	His	Leu	Cys	Ser	Cys	Leu	Ala	Met	Leu
1				5				10					15		

Ala	Leu	Leu	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Ala	Gln	Tyr	Asp	Ser	Trp	Pro	His
					20			25					30		

Tyr	Pro	Glu	Tyr	Phe	Gln	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Tyr	His	Gln	Pro	Gln
							35		40				45		

Ala	Pro	Ala	Asn	Val	Ala	Lys	Ile	Gln	Leu	Arg	Leu	Ala	Gly	Gln	Lys
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

50

55

60

Arg Lys His Ser Glu Gly Arg Val Glu Val Tyr Tyr Asp Gly Gln Trp
65 70 75 80

Gly Thr Val Cys Asp Asp Asp Phe Ser Ile His Ala Ala His Val Val
85 90 95

Cys Arg Glu Leu Gly Tyr Val Glu Ala Lys Ser Trp Thr Ala Ser Ser
100 105 110

Ser Tyr Gly Lys Gly Glu Gly Pro Ile Trp Leu Asp Asn Leu His Cys
115 120 125

Thr Gly Asn Glu Ala Thr Leu Ala Ala Cys Thr Ser Asn Gly Trp Gly
130 135 140

Val Thr Asp Cys Lys His Thr Glu Asp Val Gly Val Val Cys Ser Asp
145 150 155 160

Lys Arg Ile Pro Gly Phe Lys Phe Asp Asn Ser Leu Ile Asn Gln Ile
165 170 175

Glu Asn Leu Asn Ile Gln Val Glu Asp Ile Arg Ile Arg Ala Ile Leu
180 185 190

Ser Thr Tyr Arg Lys Arg Thr Pro Val Met Glu Gly Tyr Val Glu Val
195 200 205

Lys Glu Gly Lys Thr Trp Lys Gln Ile Cys Asp Lys His Trp Thr Ala
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Val Val Cys Gly Met Phe Gly Phe Pro Gly Glu Arg
225 230 235 240

Thr Tyr Asn Thr Lys Val Tyr Lys Met Phe Ala Ser Arg Arg Lys Gln
245 250 255

Arg Tyr Trp Pro Phe Ser Met Asp Cys Thr Gly Thr Glu Ala His Ile
260 265 270

Ser Ser Cys Lys Leu Gly Pro Gln Val Ser Leu Asp Pro Met Lys Asn
275 280 285

Val Thr Cys Glu Asn Gly Leu Pro Ala Val Val Ser Cys Val Pro Gly
290 295 300

Gln Val Phe Ser Pro Asp Gly Pro Ser Arg Phe Arg Lys Ala Tyr Lys
305 310 315 320

Pro Glu Gln Pro Leu Val Arg Leu Arg Gly Gly Ala Tyr Ile Gly Glu
325 330 335

Gly Arg Val Glu Val Leu Lys Asn Gly Glu Trp Gly Thr Val Cys Asp
340 345 350

Asp Lys Trp Asp Leu Val Ser Ala Ser Val Val Cys Arg Glu Leu Gly
355 360 365

Phe Gly Ser Ala Lys Glu Ala Val Thr Gly Ser Arg Leu Gly Gln Gly
370 375 380

Ile Gly Pro Ile His Leu Asn Glu Ile Gln Cys Thr Gly Asn Glu Lys
385 390 395 400

Ser Ile Ile Asp Cys Lys Phe Asn Ala Glu Ser Gln Gly Cys Asn His
405 410 415

Glu Glu Asp Ala Gly Val Arg Cys Asn Thr Pro Ala Met Gly Leu Gln
420 425 430

Lys Lys Leu Arg Leu Asn Gly Gly Arg Asn Pro Tyr Glu Gly Arg Val
435 440 445

Glu Val Leu Val Glu Arg Asn Gly Ser Leu Val Trp Gly Met Val Cys
450 455 460

Gly Gln Asn Trp Gly Ile Val Glu Ala Met Val Val Cys Arg Gln Leu
465 470 475 480

Gly Leu Gly Phe Ala Ser Asn Ala Phe Gln Glu Thr Trp Tyr Trp His
485 490 495

Gly Asp Val Asn Ser Asn Lys Val Val Met Ser Gly Val Lys Cys Ser
500 505 510

Gly Thr Glu Leu Ser Leu Ala His Cys Arg His Asp Gly Glu Asp Val
515 520 525

Ala Cys Pro Gln Gly Gly Val Gln Tyr Gly Ala Gly Val Ala Cys Ser
530 535 540

Glu Thr Ala Pro Asp Leu Val Leu Asn Ala Glu Met Val Gln Gln Thr
545 550 555 560

Thr Tyr Leu Glu Asp Arg Pro Met Phe Met Leu Gln Cys Ala Met Glu
565 570 575

Glu Asn Cys Leu Ser Ala Ser Ala Ala Gln Thr Asp Pro Thr Thr Gly
580 585 590

Tyr Arg Arg Leu Leu Arg Phe Ser Ser Gln Ile His Asn Asn Gly Gln
595 600 605

Ser Asp Phe Arg Pro Lys Asn Gly Arg His Ala Trp Ile Trp His Asp
610 615 620

Cys His Arg His Tyr His Ser Met Glu Val Phe Thr His Tyr Asp Leu
625 630 635 640

Leu Asn Leu Asn Gly Thr Lys Val Ala Glu Gly His Lys Ala Ser Phe
645 650 655

Cys Leu Glu Asp Thr Glu Cys Glu Gly Asp Ile Gln Lys Asn Tyr Glu
660 665 670

Cys Ala Asn Phe Gly Asp Gln Gly Ile Thr Met Gly Cys Trp Asp Met
675 680 685

Tyr Arg His Asp Ile Asp Cys Gln Trp Val Asp Ile Thr Asp Val Pro
690 695 700

Pro Gly Asp Tyr Leu Phe Gln Val Val Ile Asn Pro Asn Phe Glu Val
705 710 715 720

Ala Glu Ser Asp Tyr Ser Asn Asn Ile Met Lys Cys Arg Ser Arg Tyr
725 730 735

Asp Gly His Arg Ile Trp Met Tyr Asn Cys His Ile Gly Gly Ser Phe
740 745 750

Ser Glu Glu Thr Glu Lys Lys Phe Glu His Phe Ser Gly Leu Leu Asn
755 760 765

Asn Gln Leu Ser Pro Gln

770

<210> 45
<211> 3543.
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (373)..(3003)
<223>

<400> 45
ccccggAAC aggaaccctg gtggacgggt cccagcaggc ttcttcggtg cccgagaggg 60
agcgggtgcc caagggggtg gtccctgtgg caggtcccgg ggtggggcg cggcgctccg 120
ggaagagacct tccgcaggTC cccgccccgt cacgtggcg ccggcccccgg ccgctgcggT 180
cggtccgctg gttggtcggg cgcttggtcc ggcagttggT cggggccca gtggcccgtc 240
gctcgcttct gggctctcat gtttgaaggt gggagggaca cgggagcggc ccgcacacct 300
gagccgccccg gagaggagcc tcggcccccgt acccagtaag aagaggagga ggccaggcag 360
gcaaaaggag tc atg gct tct gat gct agt cat gcg ctg gaa gct gcc ctg 411
Met Ala Ser Asp Ala Ser His Ala Leu Glu Ala Ala Leu
1 5 10
gag caa atg gac ggg atc att gca ggc act aaa aca ggt gca gat ctt 459
Glu Gln Met Asp Gly Ile Ile Ala Gly Thr Lys Thr Gly Ala Asp Leu
15 20 25
agt gat ggt act tgt gag cct gga ctg gct tcc ccg gcc tcc tac atg 507
Ser Asp Gly Thr Cys Glu Pro Gly Leu Ala Ser Pro Ala Ser Tyr Met
30 35 40 45
aac ccc ttc ccg gtg ctc cat ctc atc gag gac ttg agg ctg gcc ttg 555
Asn Pro Phe Pro Val Leu His Leu Ile Glu Asp Leu Arg Leu Ala Leu
50 55 60
gag atg ctg gag ctt cct cag gag aga gca gcc ctc ctg agc cag atc 603
Glu Met Leu Glu Leu Pro Gln Glu Arg Ala Ala Leu Leu Ser Gln Ile
65 70 75

cct ggc cca aca gct gcc tac ata aag gaa tgg ttt gaa gag agc ttg Pro Gly Pro Thr Ala Ala Tyr Ile Lys Glu Trp Phe Glu Glu Ser Leu	651
80 85 90	
tcc cag gta aac cac cac agt gct gct agt aat gaa acc tac cag gaa Ser Gln Val Asn His His Ser Ala Ala Ser Asn Glu Thr Tyr Gln Glu	699
95 100 105	
cgc ttg gca cgt cta gaa ggg gat aag gag tcc ctc ata ttg cag gtg Arg Leu Ala Arg Leu Glu Gly Asp Lys Glu Ser Leu Ile Leu Gln Val	747
110 115 120 125	
agt gtc ctc aca gac caa gta gaa gcc cag gga gaa aag att cga gac Ser Val Leu Thr Asp Gln Val Glu Ala Gln Gly Glu Lys Ile Arg Asp	795
130 135 140	
ctg gaa gtg tgt ctg gaa gga cac cag gtg aaa ctc aat gct gct gaa Leu Glu Val Cys Leu Glu Gly His Gln Val Lys Leu Asn Ala Ala Glu	843
145 150 155	
gag atg ctt caa cag gag ctg cta agc cgc aca tct ctt gag acc cag Glu Met Leu Gln Gln Glu Leu Leu Ser Arg Thr Ser Leu Glu Thr Gln	891
160 165 170	
aag ctc gat ctg atg act gaa gtg tct gag ctg aag ctc aag ctg gtt Lys Leu Asp Leu Met Thr Glu Val Ser Glu Leu Lys Leu Lys Leu Val	939
175 180 185	
ggc atg gag aag gag cag aga gag cag gag gag aag cag aga aaa gca Gly Met Glu Lys Glu Gln Arg Glu Gln Glu Glu Lys Gln Arg Lys Ala	987
190 195 200 205	
gag gag tta ctg caa gag ctc agg cac ctc aaa atc aaa gtg gaa gag Glu Glu Leu Leu Gln Glu Leu Arg His Leu Lys Ile Lys Val Glu Glu	1035
210 215 220	
ttg gaa aat gaa agg aat cag tat gaa tgg aag cta aag gcc act aag Leu Glu Asn Glu Arg Asn Gln Tyr Glu Trp Lys Leu Lys Ala Thr Lys	1083
225 230 235	
gct gaa gtc gcc cag ctg caa gaa cag gtg gcc ctg aaa gat gca gaa Ala Glu Val Ala Gln Leu Gln Glu Gln Val Ala Leu Lys Asp Ala Glu	1131
240 245 250	

att gag cgt ctg cac agc cag ctc tcc cgg aca gca gct ctc cac agt Ile Glu Arg Leu His Ser Gln Leu Ser Arg Thr Ala Ala Leu His Ser	255 260 265	1179
gag agt cac aca gag aga gac caa gaa attcaa cgt ctg aaa atg ggg Glu Ser His Thr Glu Arg Asp Gln Glu Ile Gln Arg Leu Lys Met Gly	270 275 280 285	1227
atg gaa act ttg ctg ctt gcc aat gaa gat aag gac cgt cgg ata gag Met Glu Thr Leu Leu Ala Asn Glu Asp Lys Asp Arg Arg Ile Glu	290 295 300	1275
gag ctt acg ggg ctg tta aac cag tac cgg aag gta aag gag att gtg Glu Leu Thr Gly Leu Leu Asn Gln Tyr Arg Lys Val Lys Glu Ile Val	305 310 315	1323
atg gtc act caa ggg cct tcg gag aga act ctc tca atc aat gaa gaa Met Val Thr Gln Gly Pro Ser Glu Arg Thr Leu Ser Ile Asn Glu Glu	320 325 330	1371
gaa ccg gag gga ggt ttc agc aag tgg aac gct aca aat aag gac cct Glu Pro Glu Gly Gly Phe Ser Lys Trp Asn Ala Thr Asn Lys Asp Pro	335 340 345	1419
gaa gaa tta ttt aaa caa gag atg cct cca aga tgt agc tct cct aca Glu Glu Leu Phe Lys Gln Glu Met Pro Pro Arg Cys Ser Ser Pro Thr	350 355 360 365	1467
gtg ggg cca cct cca ttg cca cag aaa tca ctg gaa acc agg gct cag Val Gly Pro Pro Leu Pro Gln Lys Ser Leu Glu Thr Arg Ala Gln	370 375 380	1515
aaa aag ctc tct tgt agt cta gaa gac ttg aga agt gaa tct gtg gat Lys Lys Leu Ser Cys Ser Leu Glu Asp Leu Arg Ser Glu Ser Val Asp	385 390 395	1563
aag tgt atg gat ggg aac cag ccc ttc ccg gtg tta gaa ccc aag gac Lys Cys Met Asp Gly Asn Gln Pro Phe Pro Val Leu Glu Pro Lys Asp	400 405 410	1611
agc cct ttc ttg gcg gag cac aaa tat ccc act tta cct ggg aag ctt Ser Pro Phe Leu Ala Glu His Lys Tyr Pro Thr Leu Pro Gly Lys Leu	415 420 425	1659
tca gga gcc acg ccc aat gga gag gct gcc aaa tct cct ccc acc atc		1707

Ser Gly Ala Thr Pro Asn Gly Glu Ala Ala Lys Ser Pro Pro Thr Ile			
430	435	440	445
tgc cag cct gac gcc acg ggg agc agc ctg ctg agg ctg aga gac aca			1755
Cys Gln Pro Asp Ala Thr Gly Ser Ser Leu Leu Arg Leu Arg Asp Thr			
450	455	460	
gaa agt ggc tgg gac gac act gct gtg gtc aat gac ctc tca tcc aca			1803
Glu Ser Gly Trp Asp Asp Thr Ala Val Val Asn Asp Leu Ser Ser Thr			
465	470	475	
tca tcg ggc act gaa tca ggt cct cag tct cct ctg aca cca gat ggt			1851
Ser Ser Gly Thr Glu Ser Gly Pro Gln Ser Pro Leu Thr Pro Asp Gly			
480	485	490	
aaa cgg aat ccc aaa ggc att aag aag ttc tgg gga aaa atc cga aga			1899
Lys Arg Asn Pro Lys Gly Ile Lys Lys Phe Trp Gly Lys Ile Arg Arg			
495	500	505	
act cag tca gga aat ttc tac act gac acg ctg ggg atg gca gag ttt			1947
Thr Gln Ser Gly Asn Phe Tyr Thr Asp Thr Leu Gly Met Ala Glu Phe			
510	515	520	525
cga cga ggt ggg ctc cgg gca acc gca ggg cca aga ctc tct agg acc			1995
Arg Arg Gly Gly Leu Arg Ala Thr Ala Gly Pro Arg Leu Ser Arg Thr			
530	535	540	
agg gac tcc aag gga cag aaa agt gac gcc aat gcc ccc ttt gcc cag			2043
Arg Asp Ser Lys Gly Gln Lys Ser Asp Ala Asn Ala Pro Phe Ala Gln			
545	550	555	
tgg agc aca gag cgt gtg tgt gca tgg ctg gag gac ttt ggc ctg gct			2091
Trp Ser Thr Glu Arg Val Cys Ala Trp Leu Glu Asp Phe Gly Leu Ala			
560	565	570	
cag tat gtg atc ttt gcc agg cag tgg gta tct tct ggc cac acc tta			2139
Gln Tyr Val Ile Phe Ala Arg Gln Trp Val Ser Ser Gly His Thr Leu			
575	580	585	
ttg aca gcc acc cct cag gac atg gaa aag gag cta gga att aag cac			2187
Leu Thr Ala Thr Pro Gln Asp Met Glu Lys Glu Leu Gly Ile Lys His			
590	595	600	605
cca ctc cac agg aag aag ctt gtt tta gca gtg aaa gcc atc aac acc			2235
Pro Leu His Arg Lys Lys Leu Val Leu Ala Val Lys Ala Ile Asn Thr			

610	615	620	
aaa cag gag gag aag tct gca ctg cta gac cac att tgg gtg aca agg Lys Gln Glu Glu Lys Ser Ala Leu Leu Asp His Ile Trp Val Thr Arg 625	630	635	2283
tgg ctt gat gat att ggc tta ccc cag tac aaa gac cag ttt cat gaa Trp Leu Asp Asp Ile Gly Leu Pro Gln Tyr Lys Asp Gln Phe His Glu 640	645	650	2331
tct aga gtt gac aga cga atg ctg caa tac cta act gtg aac gat tta Ser Arg Val Asp Arg Arg Met Leu Gln Tyr Leu Thr Val Asn Asp Leu 655	660	665	2379
ctc ttc tta aaa gtc acc agc caa cta cat cat ctc agc atc aaa tgt Leu Phe Leu Lys Val Thr Ser Gln Leu His His Leu Ser Ile Lys Cys 670	675	680	2427
gcc att cac gtg ctg cat gtc aac aag ttc aac ccc cac tgc ctg cac Ala Ile His Val Leu His Val Asn Lys Phe Asn Pro His Cys Leu His 690	695	700	2475
cgg cg ^g cca gct gat gag agt aac ctt tct cct tca gaa gtt gta cag Arg Arg Pro Ala Asp Glu Ser Asn Leu Ser Pro Ser Glu Val Val Gln 705	710	715	2523
tgg tcc aac cac agg gtg atg gag tgg tta cga tct gtg gac ctg gca Trp Ser Asn His Arg Val Met Glu Trp Leu Arg Ser Val Asp Leu Ala 720	725	730	2571
gag tat gca ccc aat ctt cga ggg agt gga gtc cat gga ggc ctc att Glu Tyr Ala Pro Asn Leu Arg Gly Ser Gly Val His Gly Gly Leu Ile 735	740	745	2619
atc ctg gag cca cgc ttc act ggg gac acc ctg gct atg ctt ctc aac Ile Leu Glu Pro Arg Phe Thr Gly Asp Thr Leu Ala Met Leu Leu Asn 750	755	760	2667
atc ccc cca caa aag acg ctc ctc agg cgc cac ctg acc acc aag ttc Ile Pro Pro Gln Lys Thr Leu Leu Arg Arg His Leu Thr Thr Lys Phe 770	775	780	2715
aat gcc ttg att ggt ccg gag gct gaa cag gag aag cga gag aaa atg Asn Ala Leu Ile Gly Pro Glu Ala Glu Gln Glu Lys Arg Glu Lys Met 785	790	795	2763

gcc tca cca gct tac aca cca ctg acc acc aca gcc aaa gtc cg	cca	2811	
Ala Ser Pro Ala Tyr Thr Pro Leu Thr Thr Ala Lys Val Arg Pro			
800	805	810	
agg aaa cta gga ttt tca cac ttc gga aac ata aga aaa aag aag ttc		2859	
Arg Lys Leu Gly Phe Ser His Phe Gly Asn Ile Arg Lys Lys Phe			
815	820	825	
gat gaa tcg acg gac tac att tgc cca atg gag ccc agt gac ggt gtc		2907	
Asp Glu Ser Thr Asp Tyr Ile Cys Pro Met Glu Pro Ser Asp Gly Val			
830	835	840	845
agt gat agt cac agg gtc tac agt ggc tac cgg ggc ctc agc ccc ctt		2955	
Ser Asp Ser His Arg Val Tyr Ser Gly Tyr Arg Gly Leu Ser Pro Leu			
850	855	860	
gat gcc cct gaa ctg gat ggg ctg gac cag gtg gga cag att agc tga		3003	
Asp Ala Pro Glu Leu Asp Gly Leu Asp Gln Val Gly Gln Ile Ser			
865	870	875	
tgccttgtc acctgccctc tgfgcacccct gagagctcac agtaacactg tgtgtgtcac		3063	
catataactg cacctcaccc ccgcacgtgt gcatgactcg cagagaatat tccagcaatt		3123	
gtgtaccctt gggccagtct ctgttgaaccc tgagggtggc caggatctgg agctgcacat		3183	
ctaaggggcc aggctttggg gaccattgcc aaaggtggac tcaggaggaa agacacttaa		3243	
agacactttt acatgtctag taattcttga tgttcatctt cagcaccagt ggaaacacat		3303	
gaacttcgat gcaggtccag agaccatgga cactcccacg aggctcagct ctcaggcacc		3363	
ccctacactt cagttgaggg aaaagctcaa gtgccttagg cccgtggacc acagtcttgg		3423	
ctgagatcaa agggatgagc aacagggact tctgccacag tgacaatgga attgtgttgt		3483	
gccttacttc agaggtggtc tcttcttct tgtaataaaa gcaatattta tgcgaaagc		3543	

<210> 46
 <211> 876
 <212> PRT
 <213> human

<400> 46

Met Ala Ser Asp Ala Ser His Ala Leu Glu Ala Ala Leu Glu Gln Met
1 5 10 15

Asp Gly Ile Ile Ala Gly Thr Lys Thr Gly Ala Asp Leu Ser Asp Gly
20 25 30

Thr Cys Glu Pro Gly Leu Ala Ser Pro Ala Ser Tyr Met Asn Pro Phe
35 40 45

Pro Val Leu His Leu Ile Glu Asp Leu Arg Leu Ala Leu Glu Met Leu
50 55 60

Glu Leu Pro Gln Glu Arg Ala Ala Leu Leu Ser Gln Ile Pro Gly Pro
65 70 75 80

Thr Ala Ala Tyr Ile Lys Glu Trp Phe Glu Glu Ser Leu Ser Gln Val
85 90 95

Asn His His Ser Ala Ala Ser Asn Glu Thr Tyr Gln Glu Arg Leu Ala
100 105 110

Arg Leu Glu Gly Asp Lys Glu Ser Leu Ile Leu Gln Val Ser Val Leu
115 120 125

Thr Asp Gln Val Glu Ala Gln Gly Glu Lys Ile Arg Asp Leu Glu Val
130 135 140

Cys Leu Glu Gly His Gln Val Lys Leu Asn Ala Ala Glu Glu Met Leu
145 150 155 160

Gln Gln Glu Leu Leu Ser Arg Thr Ser Leu Glu Thr Gln Lys Leu Asp
165 170 175

Leu Met Thr Glu Val Ser Glu Leu Lys Leu Lys Leu Val Gly Met Glu
180 185 190

Lys Glu Gln Arg Glu Gln Glu Glu Lys Gln Arg Lys Ala Glu Glu Leu
195 200 205

Leu Gln Glu Leu Arg His Leu Lys Ile Lys Val Glu Glu Leu Glu Asn
210 215 220

Glu Arg Asn Gln Tyr Glu Trp Lys Leu Lys Ala Thr Lys Ala Glu Val
225 230 235 240

Ala Gln Leu Gln Glu Gln Val Ala Leu Lys Asp Ala Glu Ile Glu Arg
245 250 255

Leu His Ser Gln Leu Ser Arg Thr Ala Ala Leu His Ser Glu Ser His
260 265 270

Thr Glu Arg Asp Gln Glu Ile Gln Arg Leu Lys Met Gly Met Glu Thr
275 280 285

Leu Leu Leu Ala Asn Glu Asp Lys Asp Arg Arg Ile Glu Glu Leu Thr
290 295 300

Gly Leu Leu Asn Gln Tyr Arg Lys Val Lys Glu Ile Val Met Val Thr
305 310 315 320

Gln Gly Pro Ser Glu Arg Thr Leu Ser Ile Asn Glu Glu Pro Glu
325 330 335

Gly Gly Phe Ser Lys Trp Asn Ala Thr Asn Lys Asp Pro Glu Glu Leu
340 345 350

Phe Lys Gln Glu Met Pro Pro Arg Cys Ser Ser Pro Thr Val Gly Pro
355 360 365

Ser Cys Ser Leu Glu Asp Leu Arg Ser Glu Ser Val Asp Lys Cys Met
385 390 395 400

Asp Gly Asn Gln Pro Phe Pro Val Leu Glu Pro Lys Asp Ser Pro Phe
405 410 415

Leu Ala Glu His Lys Tyr Pro Thr Leu Pro Gly Lys Leu Ser Gly Ala
420 425 430

Thr Pro Asn Gly Glu Ala Ala Lys Ser Pro Pro Thr Ile Cys Gln Pro
435 440 445

Asp Ala Thr Gly Ser Ser Leu Leu Arg Leu Arg Asp Thr Glu Ser Gly
450 455 460

Trp Asp Asp Thr Ala Val Val Asn Asp Leu Ser Ser Thr Ser Ser Gly
465 470 475 480

Thr Glu Ser Gly Pro Gln Ser Pro Leu Thr Pro Asp Gly Lys Arg Asn
485 490 495

Pro Lys Gly Ile Lys Lys Phe Trp Gly Lys Ile Arg Arg Thr Gln Ser
500 505 510

Gly Asn Phe Tyr Thr Asp Thr Leu Gly Met Ala Glu Phe Arg Arg Gly
 515 520 525

Gly Leu Arg Ala Thr Ala Gly Pro Arg Leu Ser Arg Thr Arg Asp Ser

530 535 540

Lys Gly Gln Lys Ser Asp Ala Asn Ala Pro Phe Ala Gln Trp Ser Thr
545 550 555 560

Glu Arg Val Cys Ala Trp Leu Glu Asp Phe Gly Leu Ala Gln Tyr Val
565 570 575

Ile Phe Ala Arg Gln Trp Val Ser Ser Gly His Thr Leu Leu Thr Ala
580 585 590

Thr Pro Gln Asp Met Glu Lys Glu Leu Gly Ile Lys His Pro Leu His
595 600 605

Arg Lys Lys Leu Val Leu Ala Val Lys Ala Ile Asn Thr Lys Gln Glu
610 615 620

Glu Lys Ser Ala Leu Leu Asp His Ile Trp Val Thr Arg Trp Leu Asp
625 630 635 640

Asp Ile Gly Leu Pro Gln Tyr Lys Asp Gln Phe His Glu Ser Arg Val
645 650 655

Asp Arg Arg Met Leu Gln Tyr Leu Thr Val Asn Asp Leu Leu Phe Leu
660 665 670

Lys Val Thr Ser Gln Leu His His Leu Ser Ile Lys Cys Ala Ile His
675 680 685

Val Leu His Val Asn Lys Phe Asn Pro His Cys Leu His Arg Arg Pro
690 695 700

Ala Asp Glu Ser Asn Leu Ser Pro Ser Glu Val Val Gln Trp Ser Asn
705 710 715 720

His Arg Val Met Glu Trp Leu Arg Ser Val Asp Leu Ala Glu Tyr Ala
725 730 735

Pro Asn Leu Arg Gly Ser Gly Val His Gly Gly Leu Ile Ile Leu Glu
740 745 750

Pro Arg Phe Thr Gly Asp Thr Leu Ala Met Leu Leu Asn Ile Pro Pro
755 760 765

Gln Lys Thr Leu Leu Arg Arg His Leu Thr Thr Lys Phe Asn Ala Leu
770 775 780

Ile Gly Pro Glu Ala Glu Gln Glu Lys Arg Glu Lys Met Ala Ser Pro
785 790 795 800

Ala Tyr Thr Pro Leu Thr Thr Ala Lys Val Arg Pro Arg Lys Leu
805 810 815

Gly Phe Ser His Phe Gly Asn Ile Arg Lys Lys Lys Phe Asp Glu Ser
820 825 830

Thr Asp Tyr Ile Cys Pro Met Glu Pro Ser Asp Gly Val Ser Asp Ser
835 840 845

His Arg Val Tyr Ser Gly Tyr Arg Gly Leu Ser Pro Leu Asp Ala Pro
850 855 860

Glu Leu Asp Gly Leu Asp Gln Val Gly Gln Ile Ser
865 870 875

<210> 47

<211> 2819

<212> DNA

<213> human

<220>

<221> CDS

<222> (77)..(1180)

<223>

<400> 47

ctggggccag ctccccgag aggtggtcgg atccctctggg ctgctcggtc gatgcctgtg 60

ccactgacgt ccaggc atg agg tgg ttc ctg ccc tgg acg ctg gca gca gtg 112
Met Arg Trp Phe Leu Pro Trp Thr Leu Ala Ala Val
1 5 10aca gca gca gcc gcc agc acc gtc ctg gcc acg gcc ctc tct cca gcc 160
Thr Ala Ala Ala Ala Ser Thr Val Leu Ala Thr Ala Leu Ser Pro Ala
15 20 25cct acg acc atg gac ttt acc cca gct cca ctg gag gac acc tcc tca 208
Pro Thr Thr Met Asp Phe Thr Pro Ala Pro Leu Glu Asp Thr Ser Ser
30 35 40cgc ccc caa ttc tgc aag tgg cca tgt gag tgc ccg cca tcc cca ccc 256
Arg Pro Gln Phe Cys Lys Trp Pro Cys Glu Cys Pro Pro Ser Pro Pro
45 50 55 60cgc tgc ccg ctg ggg gtc agc ctc atc aca gat ggc tgt gag tgc tgt 304
Arg Cys Pro Leu Gly Val Ser Leu Ile Thr Asp Gly Cys Glu Cys Cys
65 70 75aag atg tgc gct cag cag ctt ggg gac aac tgc acg gag gct gcc atc 352
Lys Met Cys Ala Gln Gln Leu Gly Asp Asn Cys Thr Glu Ala Ala Ile
80 85 90tgt gac ccc cac cgg ggc ctc tac tgt gac tac agc ggg gac cgc ccg 400
Cys Asp Pro His Arg Gly Leu Tyr Cys Asp Tyr Ser Gly Asp Arg Pro
95 100 105agg tac gca ata gga gtg tgt gca cag gtg gtc ggt gtg ggc tgc gtc 448
Arg Tyr Ala Ile Gly Val Cys Ala Gln Val Val Gly Val Gly Cys Val
110 115 120ctg gat ggg gtg cgc tac aac aac ggc cag tcc ttc cag cct aac tgc 496
Leu Asp Gly Val Arg Tyr Asn Asn Gly Gln Ser Phe Gln Pro Asn Cys
125 130 135 140

aag tac aac tgc acg tgc atc gac ggc gcg gtg ggc tgc aca cca ctg Lys Tyr Asn Cys Thr Cys Ile Asp Gly Ala Val Gly Cys Thr Pro Leu	145	150	155	544
tgc ctc cga gtg cgc ccc ccg cgt ctc tgg tgc ccc cac ccg cg ^g cgc Cys Leu Arg Val Arg Pro Pro Arg Leu Trp Cys Pro His Pro Arg Arg	160	165	170	592
gtg agc ata cct ggc cac tgc tgt gag cag tgg gta tgt gag gac gac Val Ser Ile Pro Gly His Cys Cys Glu Gln Trp Val Cys Glu Asp Asp	175	180	185	640
gcc aag agg cca cgc aag acc gca ccc cgt gac aca gga gcc ttc gat Ala Lys Arg Pro Arg Lys Thr Ala Pro Arg Asp Thr Gly Ala Phe Asp	190	195	200	688
gct gtg ggt gag gtg gag gca tgg cac agg aac tgc ata gcc tac aca Ala Val Gly Glu Val Ala Trp His Arg Asn Cys Ile Ala Tyr Thr	205	210	215	736
agc ccc tgg agc cct tgc tcc acc agc tgc ggc ctg ggg gtc tcc act Ser Pro Trp Ser Pro Cys Ser Thr Cys Gly Leu Gly Val Ser Thr	225	230	235	784
cgg atc tcc aat gtt aac gcc cag tgc tgg cct gag caa gag agc cgc Arg Ile Ser Asn Val Asn Ala Gln Cys Trp Pro Glu Gln Glu Ser Arg	240	245	250	832
ctc tgc aac ttg cgg cca tgc gat gtg gac atc cat aca ctc att aag Leu Cys Asn Leu Arg Pro Cys Asp Val Asp Ile His Thr Leu Ile Lys	255	260	265	880
gca ggg aag aag tgt ctg gct gtg tac cag cca gag gca tcc atg aac Ala Gly Lys Lys Cys Leu Ala Val Tyr Gln Pro Glu Ala Ser Met Asn	270	275	280	928
ttc aca ctt gcg ggc tgc atc agc aca cgc tcc tat caa ccc aag tac Phe Thr Leu Ala Gly Cys Ile Ser Thr Arg Ser Tyr Gln Pro Lys Tyr	285	290	295	976
tgt gga gtt tgc atg gac aat agg tgc tgc atc ccc tac aag tct aag Cys Gly Val Cys Met Asp Asn Arg Cys Cys Ile Pro Tyr Lys Ser Lys	305	310	315	1024

act atc gac gtg tcc ttc cag tgt cct gat ggg ctt ggc ttc tcc cgc	1072
Thr Ile Asp Val Ser Phe Gln Cys Pro Asp Gly Leu Gly Phe Ser Arg	
320	325
330	
cag gtc cta tgg att aat gcc tgc ttc tgt aac ctg agc tgt agg aat	1120
Gln Val Leu Trp Ile Asn Ala Cys Phe Cys Asn Leu Ser Cys Arg Asn	
335	340
345	
ccc aat gac atc ttt gct gac ttg gaa tcc tac cct gac ttc tca gaa	1168
Pro Asn Asp Ile Phe Ala Asp Leu Glu Ser Tyr Pro Asp Phe Ser Glu	
350	355
360	
att gcc aac tag gcaggcacaa atcttgggtc ttggggacta acccaatgcc	1220
Ile Ala Asn	
365	
tgtgaagcag tcagcccta tggccaataa ctttcacca atgagcccta gttaccctga	1280
tctggaccct tggcctccat ttctgtctct aaccattcaa atgacgcctg atggtgctgc	1340
tcaggccccat gctatgagtt ttctccttga tatcattcag catctactct aaagaaaaat	1400
gcctgtctct agctgttctg gactacaccc aagcctgatc cagccttcc aagtcaactag	1460
aagtccctgct ggatcttgcc taaatccaa gaaatggaat caggttagact tttaatatca	1520
ctaatttctt cttagatgc caaaccacaa gactcttgg gtccattcag atgaatagat	1580
ggaatttggc acaatagaat aatctattat ttggagcctg ccaagaggta ctgtaatggg	1640
taattctgac gtcagcgcac caaaactatc ctgattccaa atatgtatgc acctcaagg	1700
catcaaacat ttgccaagtg agttgaatag ttgcttaatt ttgattttt atggaaagtt	1760
gtatccatta acctggcat tggtgagggtt aagtttctct tcaccctac actgtgaagg	1820
gtacagatta ggtttgtccc agtcagaaat aaaatttgc aaacattcct gttgatggg	1880
aaagccccca gttaatactc cagagacagg gaaaggtag cccgtttcag aaggaccaat	1940
tgactctcac actgaatcag ctgctgactg gcagggctt gggcagttgg ccaggcttt	2000
ccttgaatct tctcccttgt cctgcttgg gttcatagga attggtaagg cctctggact	2060
ggcctgtctg gcccctgaga gtgggtccct ggaacactcc tctactctta cagaggcttg	2120

agagacccag	ctgcagacca	tgccagaccc	actgaaatga	ccaagacagg	ttcaggtagg	2180
ggtgtggtc	aaaccaagaa	gtgggtgcc	ttggtagcag	cctgggtga	cctctagagc	2240
tggaggctgt	gggactccag	gggccccgt	gttcaggaca	catctattgc	agagactcat	2300
ttcacagcct	ttcggtctgc	tgaccaaatg	gccagtttc	tggtaggaag	atggaggttt	2360
accggttgt	tagaaacaga	aatagactta	ataaaggttt	aaagctgaag	aggttgaagc	2420
taaaaggaaa	aggttgtgt	taatgaatat	caggctatta	tttattgtat	tagaaaata	2480
taatatttac	tgttagaatt	cttttattta	gggcctttc	tgtgccagac	attgctctca	2540
gtgctttgca	tgtattagct	cactgaatct	tcacgacaat	gttgagaagt	tcccattatt	2600
atttctgttc	ttacaaatgt	gaaacggaag	ctcatagagg	tgagaaaact	caaccagagt	2660
cacccagttg	gtgactggga	aagttaggat	tcagatcgaa	attggactgt	ctttataacc	2720
catatttcc	ccctgtttt	agagcttcca	aatgtgtcag	aataggaaaa	cattgcaata	2780
aatggcttga	tttttaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa			2819

<210> 48
 <211> 367
 <212> PRT
 <213> human

 <400> 48

Met	Arg	Trp	Phe	Leu	Pro	Trp	Thr	Leu	Ala	Ala	Val	Thr	Ala	Ala	Ala
1								5				10			15

Ala	Ser	Thr	Val	Leu	Ala	Thr	Ala	Leu	Ser	Pro	Ala	Pro	Thr	Thr	Met
								20				25			30

Asp	Phe	Thr	Pro	Ala	Pro	Leu	Glu	Asp	Thr	Ser	Ser	Arg	Pro	Gln	Phe
								35				40			45

Cys Lys Trp Pro Cys Glu Cys Pro Pro Ser Pro Pro Arg Cys Pro Leu
50 55 60

Gly Val Ser Leu Ile Thr Asp Gly Cys Glu Cys Cys Lys Met Cys Ala
65 70 75 80

Gln Gln Leu Gly Asp Asn Cys Thr Glu Ala Ala Ile Cys Asp Pro His
85 90 95

Arg Gly Leu Tyr Cys Asp Tyr Ser Gly Asp Arg Pro Arg Tyr Ala Ile
100 105 110

Gly Val Cys Ala Gln Val Val Gly Val Gly Cys Val Leu Asp Gly Val
115 120 125

Arg Tyr Asn Asn Gly Gln Ser Phe Gln Pro Asn Cys Lys Tyr Asn Cys
130 135 140

Thr Cys Ile Asp Gly Ala Val Gly Cys Thr Pro Leu Cys Leu Arg Val
145 150 155 160

Arg Pro Pro Arg Leu Trp Cys Pro His Pro Arg Arg Val Ser Ile Pro
165 170 175

Gly His Cys Cys Glu Gln Trp Val Cys Glu Asp Asp Ala Lys Arg Pro
180 185 190

Arg Lys Thr Ala Pro Arg Asp Thr Gly Ala Phe Asp Ala Val Gly Glu
195 200 205

Val Glu Ala Trp His Arg Asn Cys Ile Ala Tyr Thr Ser Pro Trp Ser
210 215 220

Pro Cys Ser Thr Ser Cys Gly Leu Gly Val Ser Thr Arg Ile Ser Asn

225

230

235

240

Val Asn Ala Gln Cys Trp Pro Glu Gln Glu Ser Arg Leu Cys Asn Leu
245 250 255

Arg Pro Cys Asp Val Asp Ile His Thr Leu Ile Lys Ala Gly Lys Lys
260 265 270

Cys Leu Ala Val Tyr Gln Pro Glu Ala Ser Met Asn Phe Thr Leu Ala
275 280 285

Gly Cys Ile Ser Thr Arg Ser Tyr Gln Pro Lys Tyr Cys Gly Val Cys
290 295 300

Met Asp Asn Arg Cys Cys Ile Pro Tyr Lys Ser Lys Thr Ile Asp Val
305 310 315 320

Ser Phe Gln Cys Pro Asp Gly Leu Gly Phe Ser Arg Gln Val Leu Trp
325 330 335

Ile Asn Ala Cys Phe Cys Asn Leu Ser Cys Arg Asn Pro Asn Asp Ile
340 345 350

Phe Ala Asp Leu Glu Ser Tyr Pro Asp Phe Ser Glu Ile Ala Asn
355 360 365

<210> 49

<211> 1768

<212> DNA

<213> human

<220>

<221> CDS

<222> (356)..(868)

<223>

<400> 49
 ggcacgaggc tgctgtctgc ggaggaaact gcatcgacgg acggccgccc agctacggga 60
 ggacctggag tggcaactggg cgccccgacgg accatccccg ggaccggcct gccccctcgcc 120
 gccccgcccc gccgggccgc tccccgtcgg gttccccagc cacagcctta cctacgggct 180
 cctgactccg caaggcttcc agaagatgct cgaaccacccg gccggggcct cggggcagca 240
 gtgagggagg cgtccagccc cccactcagc tcttctcctc ctgtgccagg ggctccccgg 300
 gggatgagca tggtggtttt ccctcgagc cccctggctc gggacgtctg agaag atg 358
 Met
 1

ccg gtc atg agg ctg ttc cct tgc ttc ctg cag ctc ctg gcc ggg ctg 406
 Pro Val Met Arg Leu Phe Pro Cys Phe Leu Gln Leu Leu Ala Gly Leu
 5 10 15

gcg ctg cct gct gtg ccc ccc cag cag tgg gcc ttg tct gct ggg aac 454
 Ala Leu Pro Ala Val Pro Pro Gln Gln Trp Ala Leu Ser Ala Gly Asn
 20 25 30

ggc tcg tca gag gtg gaa gtg gta ccc ttc cag gaa gtg tgg ggc cgc 502
 Gly Ser Ser Glu Val Glu Val Val Pro Phe Gln Glu Val Trp Gly Arg
 35 40 45

agc tac tgc cgg gcg ctg gag agg ctg gtg gac gtc gtg tcc gag tac 550
 Ser Tyr Cys Arg Ala Leu Glu Arg Leu Val Asp Val Val Ser Glu Tyr
 50 55 60 65

ccc agc gag gtg gag cac atg ttc agc cca tcc tgt gtc tcc ctg ctg 598
 Pro Ser Glu Val Glu His Met Phe Ser Pro Ser Cys Val Ser Leu Leu
 70 75 80

cgc tgc acc ggc tgc ggc gat gag aat ctg cac tgt gtg ccg gtg 646
 Arg Cys Thr Gly Cys Cys Gly Asp Glu Asn Leu His Cys Val Pro Val
 85 90 95

gag acg gcc aat gtc acc atg cag ctc cta aag atc cgt tct ggg gac 694
 Glu Thr Ala Asn Val Thr Met Gln Leu Leu Lys Ile Arg Ser Gly Asp
 100 105 110

cgg ccc tcc tac gtg gag ctg acg ttc tct cag cac gtt cgc tgc gaa 742
 Arg Pro Ser Tyr Val Glu Leu Thr Phe Ser Gln His Val Arg Cys Glu

115	120	125	
tgc cgg cct ctg cgg gag aag atg aag ccg gaa agg agg aga ccc aag Cys Arg Pro Leu Arg Glu Lys Met Lys Pro Glu Arg Arg Arg Pro Lys 130	135	140	790
ggc agg ggg aag agg agg aga gag aag cag aga ccc aca gac tgc cac Gly Arg Gly Lys Arg Arg Glu Lys Gln Arg Pro Thr Asp Cys His 150	155	160	838
ctg tgc ggc gat gct gtt ccc cgg agg taa cccacccctt ggaggagaga Leu Cys Gly Asp Ala Val Pro Arg Arg 165	170		888
gaccggcac ccggctcgta tatattattac cgtcacactc ttcatgtact cctgctggta cctgccctct atttatttagc caactgtttc cctgctgaat gcctcgctcc cttcaagacg agggcaggg aaggacagga ccctcagggaa ttcatgtcct tcaacaacgt gagagaaaaga gagaagccag ccacagaccc ctgggagctt ccgcattgaa agaagcaaga cacgtggcct cgtgaggggc aagcttaggcc ccagaggccc tggaggtctc cagggcctg cagaaggaaa gaagggggcc ctgctacctg ttcttggcc tcaggctctg cacagtcaag cagcccttgc tttcggagct cctgtccaaa agtagggatg cggatcctgc tggggccgcc acggcctggc tgttgggaag gccggcagcg ggcggagggg atccagccac ttccccctct tcttctgaag atcagaacat tcagctctgg agaacagtgg ttgcctgggg gctttgcca ctccttgc cccgatct cccctcacac ttgcattt gctgtactg ggacattgtt cttccggcc aaggtgccac caccctgccc cccctaagag acacatacag agtgggcccc gggctggaga aagagctgcc tggatgagaa acagctcagc cagtggggat gaggtcacca ggggaggagc ctgtgcgtcc cagctgaagg cagtggcagg ggagcaggtt ccccaagggc cctggcaccc ccacaagctg tccctgcagg gccatctgac tgccaagcca gattctttg aataaagtat tctagtgtgg aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1768	948	
			1008
			1068
			1128
			1188
			1248
			1308
			1368
			1428
			1488
			1548
			1608
			1668
			1728

<210> 50
<211> 170
<212> PRT
<213> human

<400> 50

Met Pro Val Met Arg Leu Phe Pro Cys Phe Leu Gln Leu Leu Ala Gly
1 5 10 15

Leu Ala Leu Pro Ala Val Pro Pro Gln Gln Trp Ala Leu Ser Ala Gly
20 25 30

Asn Gly Ser Ser Glu Val Glu Val Val Pro Phe Gln Glu Val Trp Gly
35 40 45

Arg Ser Tyr Cys Arg Ala Leu Glu Arg Leu Val Asp Val Val Ser Glu
50 55 60

Tyr Pro Ser Glu Val Glu His Met Phe Ser Pro Ser Cys Val Ser Leu
65 70 75 80

Leu Arg Cys Thr Gly Cys Cys Gly Asp Glu Asn Leu His Cys Val Pro
85 90 95

Val Glu Thr Ala Asn Val Thr Met Gln Leu Leu Lys Ile Arg Ser Gly
100 105 110

Asp Arg Pro Ser Tyr Val Glu Leu Thr Phe Ser Gln His Val Arg Cys
115 120 125

Glu Cys Arg Pro Leu Arg Glu Lys Met Lys Pro Glu Arg Arg Arg Pro
130 135 140

Lys Gly Arg Gly Lys Arg Arg Arg Glu Lys Gln Arg Pro Thr Asp Cys
145 150 155 160

His Leu Cys Gly Asp Ala Val Pro Arg Arg
 165 170

<210> 51
 <211> 3874
 <212> DNA
 <213> human

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1902)
 <223>

<400> 51
 atg gct cac cta aag cga cta gta aaa tta cac att aaa aga cat tac 48
 Met Ala His Leu Lys Arg Leu Val Lys Leu His Ile Lys Arg His Tyr
 1 5 10 15
 cat aaa aag ttc tgg aag ctt ggt gca gta att ttt ttc ttt ata ata 96
 His Lys Lys Phe Trp Lys Leu Gly Ala Val Ile Phe Phe Ile Ile
 20 25 30
 gtt ttg gtt tta atg caa aga gaa gta agt gtt caa tat tcc aaa gag 144
 Val Leu Val Met Gln Arg Glu Val Ser Val Gln Tyr Ser Lys Glu
 35 40 45
 gaa tca agg atg gaa agg aac atg aaa aac aaa aac aag atg ttg gat 192
 Glu Ser Arg Met Glu Arg Asn Met Lys Asn Lys Asn Lys Met Leu Asp
 50 55 60
 tta atg cta gaa gct gta aac aat att aag gat gcc atg cca aaa atg 240
 Leu Met Leu Glu Ala Val Asn Asn Ile Lys Asp Ala Met Pro Lys Met
 65 70 75 80
 caa ata gga gca cct gtc agg caa aac att gat gct ggt gag aga cct 288
 Gln Ile Gly Ala Pro Val Arg Gln Asn Ile Asp Ala Gly Glu Arg Pro
 85 90 95
 tgt ttg caa gga tat tat aca gca gca gaa ttg aag cct gtc ctt gac 336
 Cys Leu Gln Gly Tyr Tyr Ala Ala Glu Leu Lys Pro Val Leu Asp
 100 105 110

cgt cca cct cag gat tca aat gca cct ggt gct tct ggt aaa gca ttc		384
Arg Pro Pro Gln Asp Ser Asn Ala Pro Gly Ala Ser Gly Lys Ala Phe		
115	120	125
aag aca acc aat tta agt gtt gaa gag caa aag gaa aag gaa cgt ggg		432
Lys Thr Thr Asn Leu Ser Val Glu Glu Gln Lys Glu Lys Glu Arg Gly		
130	135	140
gaa gct aaa cac tgc ttt aat gct ttc gca agt gac agg att tct ttg		480
Glu Ala Lys His Cys Phe Asn Ala Phe Ala Ser Asp Arg Ile Ser Leu		
145	150	155
cac cga gat ctt gga cca gac act cga cct cct gaa tgt att gaa caa		528
His Arg Asp Leu Gly Pro Asp Thr Arg Pro Pro Glu Cys Ile Glu Gln		
165	170	175
aaa ttt aag cgc tgc cct ccc ctg ccc acc acc agt gtc ata ata gtt		576
Lys Phe Lys Arg Cys Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Val Ile Ile Val		
180	185	190
ttt cat aat gaa gcg tgg tcc acg ttg ctt aga act gtc cac agt gtg		624
Phe His Asn Glu Ala Trp Ser Thr Leu Leu Arg Thr Val His Ser Val		
195	200	205
ctc tat tct tca cct gca ata ctg ctg aag gaa atc att ttg gtg gat		672
Leu Tyr Ser Ser Pro Ala Ile Leu Leu Lys Glu Ile Ile Leu Val Asp		
210	215	220
gat gct agt gta gat gag tac tta cat gat aaa cta gat gaa tat gta		720
Asp Ala Ser Val Asp Glu Tyr Leu His Asp Lys Leu Asp Glu Tyr Val		
225	230	235
aaa caa ttt tct ata gta aaa ata gtc aga caa aga gaa aga aaa ggt		768
Lys Gln Phe Ser Ile Val Lys Ile Val Arg Gln Arg Glu Arg Lys Gly		
245	250	255
ctg atc act gct cgg ttg cta gga gca aca gtc gca aca gct gaa acg		816
Leu Ile Thr Ala Arg Leu Leu Gly Ala Thr Val Ala Thr Ala Glu Thr		
260	265	270
ctc aca ttt tta gat gct cac tgt gag tgt ttc tat ggt tgg cta gaa		864
Leu Thr Phe Leu Asp Ala His Cys Glu Cys Phe Tyr Gly Trp Leu Glu		
275	280	285
cct ctg ttg gcc aga ata gct gag aac tac acg gct gtc gta agt cca		912

Pro Leu Leu Ala Arg Ile Ala Glu Asn Tyr Thr Ala Val Val Ser Pro			
290	295	300	
gat att gca tcc ata gat ctg aac acg ttt gaa ttc aac aaa cct tct			960
Asp Ile Ala Ser Ile Asp Leu Asn Thr Phe Glu Phe Asn Lys Pro Ser			
305	310	315	320
cct tat gga agt aac cat aac cgt gga aat ttt gac tgg agt ctt tca			1008
Pro Tyr Gly Ser Asn His Asn Arg Gly Asn Phe Asp Trp Ser Leu Ser			
325	330	335	
ttt ggc tgg gag tcg ctt cct gat cat gag aag caa aga agg aaa gat			1056
Phe Gly Trp Glu Ser Leu Pro Asp His Glu Lys Gln Arg Arg Lys Asp			
340	345	350	
gaa acc tac cca att aaa aca ccc act ttt gca gga gga ctt ttt tcc			1104
Glu Thr Tyr Pro Ile Lys Thr Pro Thr Phe Ala Gly Gly Leu Phe Ser			
355	360	365	
ata tca aaa gaa tat ttt gag tat att gga agc tat gat gaa gaa atg			1152
Ile Ser Lys Glu Tyr Phe Glu Tyr Ile Gly Ser Tyr Asp Glu Glu Met			
370	375	380	
gaa atc tgg gga ggt gaa aat ata gaa atg tct ttc aga gta tgg caa			1200
Glu Ile Trp Gly Gly Glu Asn Ile Glu Met Ser Phe Arg Val Trp Gln			
385	390	395	400
tgt ggt ggg cag ttg gag att atg cct tgc tct gtt gga cat gtt			1248
Cys Gly Gly Gln Leu Glu Ile Met Pro Cys Ser Val Val Gly His Val			
405	410	415	
ttt cgc agc aaa agc cct cat agc ttt cca aaa ggc act cag gtg att			1296
Phe Arg Ser Lys Ser Pro His Ser Phe Pro Lys Gly Thr Gln Val Ile			
420	425	430	
gct aga aac caa gtt cgc ctt gca gaa gtc tgg atg gat gaa tac aag			1344
Ala Arg Asn Gln Val Arg Leu Ala Glu Val Trp Met Asp Glu Tyr Lys			
435	440	445	
gaa ata ttt tat agg aga aat aca gat gca gca aaa att gtt aaa caa			1392
Glu Ile Phe Tyr Arg Arg Asn Thr Asp Ala Ala Lys Ile Val Lys Gln			
450	455	460	
aaa gca ttt ggt gat ctt tca aaa aga ttt gaa ata aaa cac cgt ctt			1440
Lys Ala Phe Gly Asp Leu Ser Lys Arg Phe Glu Ile Lys His Arg Leu			

465	470	475	480
cggttgtaaaatttaca tgg tat ctg aac aac att tat cca gag gtg Arg Cys Lys Asn Phe Thr Trp Tyr Leu Asn Asn Ile Tyr Pro Glu Val	485	490	495
1488			
tatgtgcca gac ctt aat cct gtt ata tct gga tac att aaa agc gtt Tyr Val Pro Asp Leu Asn Pro Val Ile Ser Gly Tyr Ile Lys Ser Val	500	505	510
1536			
ggtcagcctcta tgt ctg gat gtt gga gaa aac aat caa gga ggc aaa Gly Gln Pro Leu Cys Leu Asp Val Gly Glu Asn Asn Gln Gly Gly Lys	515	520	525
1584			
ccattaattatgttat aca tgt cat gga ctt ggg gga aac cag tac ttt Pro Leu Ile Met Tyr Thr Cys His Gly Leu Gly Gly Asn Gln Tyr Phe	530	535	540
1632			
gaa tac tct gct caa cat gaa att cggtcac aac atc cag aag gaa tta Glu Tyr Ser Ala Gln His Glu Ile Arg His Asn Ile Gln Lys Glu Leu	545	550	555
1680			
560			
tgtcttcatgctcaa ggt ctc gtt cag ctg aag gca tgt acc tac Cys Leu His Ala Ala Gln Gly Leu Val Gln Leu Lys Ala Cys Thr Tyr	565	570	575
1728			
aaa ggt cac aag aca gtt gtc act gga gag cag ata tgg gag atc cag Lys Gly His Lys Thr Val Val Thr Gly Glu Gln Ile Trp Glu Ile Gln	580	585	590
1776			
595			
aaggatcaa ctt cta tac aat cca ttc tta aaa atg tgc ctt tca gca Lys Asp Gln Leu Leu Tyr Asn Pro Phe Leu Lys Met Cys Leu Ser Ala	600	605	
1824			
610			
aat gga gag cat cca agt tta gtg tca tgc aac cca tca gat cca ctc Asn Gly Glu His Pro Ser Leu Val Ser Cys Asn Pro Ser Asp Pro Leu	615	620	
1872			
625			
caaaa tgg ata ctt agc caa aat gat taa gtgttcctta aaattaagtt Gln Lys Trp Ile Leu Ser Gln Asn Asp	630		
1922			
640			
gaaaaaggaa atattcttc tcataaaaact gtgacttaggc atacactgta gtttttgaaa attatgcaaa agcagctaaa tgtaacttat tccaaagtgc tttttcttat ttatatcttt	1982		
2042			

atgttagcact actacagaaa ttctgcaagt ttctgtttca aagcacaata actagtaata 2102
ccaaagacta tttcaaaaatg tccagatgta ggggaagaga tgtttacagt atgatgaaaa 2162
taattttcca agtaaagtga tgtttgtgtg ttttgacac ttagggatat atatata tag 2222
ctacattcac acactcacaa tttaaaatat ttcccctagt ttttgggg gataggaaga 2282
aagatttggt actgtatTTT tttaactaca taaaaataga tcaataaatg tcagcattgg 2342
cctctgtgta caaaccAaga gctttacag atccagaatt tattagttt aaatgcaggt 2402
gaactttttt ttgcgttgg ttacttgtc tgtcaaagt ttccttaaac atgaaactga 2462
ataaggagaa gagtattttt aacacttaaa ttcttggca aattttaaaa catttttag 2522
tctgtataac actccacttg aagcacttaa gtcttcctta aatgactttt cttaagtaat 2582
gatactgtgt gtttcccaa agcactttt aaaaaatttt tataaattac tatctgttga 2642
aaagggtgtcc tttcccttcc ttctagtatt tttttctta ccaaaattca ctaatcttga 2702
atgtttgtga tattaaattt caaatgcaga atactgact cattaaagc taaattttgt 2762
tactgattca attataattt taatggattt ttgactttgt aatggattct tttcatcaaa 2822
aagccttattt atttttattc tatgtggaaa acacaataaa aaatcctcaa cactattgt 2882
atcatttggta taagtgccta ttccctttt gggtaaaatc tgtaattgt aatagggtgg 2942
ggaaaaatgaa ttttgtatgc tgaatttcta agcgcttatt gtttgtaaaa ccatcagata 3002
tttcttatgg cacaaaaaat gaggaatagc aaaattcctg tggtaatattt ttagaaaaatt 3062
ttgttataat ttctgataaa gttccttaag catctgatag aatgatgtt taaaaaaaaatt 3122
tgacgcttgc ttaggagatt taccactttt ttttttgg ttcgtcatt ttatatttag 3182
atctcctgttta ttcttggcc cgaagtaaaa tacgatcggt ttcatattttt aaatctggca 3242
gagcctcagc tgtacgaaaa agagcatata ctggatttg accctatctt ctcattgtt 3302
gtttgttaagt ttgaatttgc attaaaaagc ctgcattctg agctggacat ggtggctcag 3362

cttctaattcc cagcacatttg gtaggcaaaag gtgggaggat cattttagct caggagttcc	3422
agaccagcct gggcaacata gcaaaaatctc atctctacaa aaagtaaaaa ttaaaaaatg	3482
aaattaaaaa taaaattacc taggtgttgtt ggcacgcattc tgttagttcca gctatacagg	3542
aaggtgagggc agaagcattt cttgagcttg ggagatcgag gctacagtga gctatgatta	3602
caccactgca cttcagtctg tgtgactgag caagactctt tcaaaaaaaaaa aaaaaaagcct	3662
acattctcca gttgattatt tccaaactaat gtgtattatg tgcctaattt tctatcagaa	3722
gttgtattaa gcccgttttc acactgctgt taaagacata cctgagactg ggtaatttat	3782
aaagaaaaat aggttcaatg gaccacagg tccgcgtggc tgggaaagct tcacaatcat	3842
ggcggaaaggtaaaagcatgt cttacgtgga ag	3874

<210> 52
 <211> 633
 <212> PRT
 <213> human

 <400> 52

Met Ala His Leu Lys Arg Leu Val Lys Leu His Ile Lys Arg His Tyr			
1	5	10	15

His Lys Lys Phe Trp Lys Leu Gly Ala Val Ile Phe Phe Ile Ile		
20	25	30

Val Leu Val Leu Met Gln Arg Glu Val Ser Val Gln Tyr Ser Lys Glu		
35	40	45

Glu Ser Arg Met Glu Arg Asn Met Lys Asn Lys Asn Lys Met Leu Asp		
50	55	60

Leu Met Leu Glu Ala Val Asn Asn Ile Lys Asp Ala Met Pro Lys Met			
65	70	75	80

Gln Ile Gly Ala Pro Val Arg Gln Asn Ile Asp Ala Gly Glu Arg Pro
85 90 95

Cys Leu Gln Gly Tyr Tyr Thr Ala Ala Glu Leu Lys Pro Val Leu Asp
100 105 110

Arg Pro Pro Gln Asp Ser Asn Ala Pro Gly Ala Ser Gly Lys Ala Phe
115 120 125

Lys Thr Thr Asn Leu Ser Val Glu Glu Gln Lys Glu Lys Glu Arg Gly
130 135 140

Glu Ala Lys His Cys Phe Asn Ala Phe Ala Ser Asp Arg Ile Ser Leu
145 150 155 160

His Arg Asp Leu Gly Pro Asp Thr Arg Pro Pro Glu Cys Ile Glu Gln
165 170 175

Lys Phe Lys Arg Cys Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Val Ile Ile Val
180 185 190

Phe His Asn Glu Ala Trp Ser Thr Leu Leu Arg Thr Val His Ser Val
195 200 205

Leu Tyr Ser Ser Pro Ala Ile Leu Leu Lys Glu Ile Ile Leu Val Asp
210 215 220

Asp Ala Ser Val Asp Glu Tyr Leu His Asp Lys Leu Asp Glu Tyr Val
225 230 235 240

Lys Gln Phe Ser Ile Val Lys Ile Val Arg Gln Arg Glu Arg Lys Gly
245 250 255

Leu Ile Thr Ala Arg Leu Leu Gly Ala Thr Val Ala Thr Ala Glu Thr
260 265 270

Leu Thr Phe Leu Asp Ala His Cys Glu Cys Phe Tyr Gly Trp Leu Glu
275 280 285

Pro Leu Leu Ala Arg Ile Ala Glu Asn Tyr Thr Ala Val Val Ser Pro
290 295 300

Asp Ile Ala Ser Ile Asp Leu Asn Thr Phe Glu Phe Asn Lys Pro Ser
305 310 315 320

Pro Tyr Gly Ser Asn His Asn Arg Gly Asn Phe Asp Trp Ser Leu Ser
325 330 335

Phe Gly Trp Glu Ser Leu Pro Asp His Glu Lys Gln Arg Arg Lys Asp
340 345 350

Glu Thr Tyr Pro Ile Lys Thr Pro Thr Phe Ala Gly Gly Leu Phe Ser
355 360 365

Ile Ser Lys Glu Tyr Phe Glu Tyr Ile Gly Ser Tyr Asp Glu Glu Met
370 375 380

Glu Ile Trp Gly Gly Glu Asn Ile Glu Met Ser Phe Arg Val Trp Gln
385 390 395 400

Cys Gly Gly Gln Leu Glu Ile Met Pro Cys Ser Val Val Gly His Val
405 410 415

Phe Arg Ser Lys Ser Pro His Ser Phe Pro Lys Gly Thr Gln Val Ile
420 425 430

Ala Arg Asn Gln Val Arg Leu Ala Glu Val Trp Met Asp Glu Tyr Lys

435

440

445

Glu Ile Phe Tyr Arg Arg Asn Thr Asp Ala Ala Lys Ile Val Lys Gln
450 455 460

Lys Ala Phe Gly Asp Leu Ser Lys Arg Phe Glu Ile Lys His Arg Leu
465 470 475 480

Arg Cys Lys Asn Phe Thr Trp Tyr Leu Asn Asn Ile Tyr Pro Glu Val
485 490 495

Tyr Val Pro Asp Leu Asn Pro Val Ile Ser Gly Tyr Ile Lys Ser Val
500 505 510

Gly Gln Pro Leu Cys Leu Asp Val Gly Glu Asn Asn Gln Gly Gly Lys
515 520 525

Pro Leu Ile Met Tyr Thr Cys His Gly Leu Gly Gly Asn Gln Tyr Phe
530 535 540

Glu Tyr Ser Ala Gln His Glu Ile Arg His Asn Ile Gln Lys Glu Leu
545 550 555 560

Cys Leu His Ala Ala Gln Gly Leu Val Gln Leu Lys Ala Cys Thr Tyr
565 570 575

Lys Gly His Lys Thr Val Val Thr Gly Glu Gln Ile Trp Glu Ile Gln
580 585 590

Lys Asp Gln Leu Leu Tyr Asn Pro Phe Leu Lys Met Cys Leu Ser Ala
595 600 605

Asn Gly Glu His Pro Ser Leu Val Ser Cys Asn Pro Ser Asp Pro Leu
610 615 620

Gln Lys Trp Ile Leu Ser Gln Asn Asp
625 630

<210> 53

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 53

ccgcacgaca accgcaccat

20

<210> 54

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 54

cgctccggcc cacaatctc

20

<210> 55

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 55

ctccaatgt ccctacagtc g

21

<210> 56

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 56

ccaaagctatc acctcgccc

19

<210> 57

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 57

tgtttctgca atggtaggtt g

21

<210> 58

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 58

gcggctccaa gacttcctaa t

21

<210> 59

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 59

gctgccctaa agccaaactc t

21

<210> 60

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 60

agaggacagg gaggatcaag ttc

23

<210> 61

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 61

tggcgacact taccgagctt

20

<210> 62

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 62

ccatccccct tgttagtagct gta

23

<210> 63

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 63

cttgactgtg gttactgctg atca

24

<210> 64

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 64

gtatccacccg aatgtgaaaa cgt

23

<210> 65

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 65

tgtccctcgg aaaaactggt

20

<210> 66

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 66

agccaccgtt catggtctct

20

<210> 67

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 67

agaacggcac gcctacgat

19

<210> 68

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 68

aggttagcctt tgctgtactc atcat

25

<210> 69

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 69

tcacctgatt cttgcgtgct

20

<210> 70

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 70

ctgtgggtta ttataaatct tgtttctt

28

<210> 71

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 71

gcatgtacaa tggctgcgc

19

<210> 72

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 72

caagagctgt aaacggcgg

19

<210> 73

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 73

gagacaccat tgagacttga ccag

24

<210> 74

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 74

caccaagatg aaggttcgaa

20

<210> 75
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 75
tgtgacagcc agctcgaaaa c

21

<210> 76
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 76
tggagagcca agactttcc a

21

<210> 77
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 77
gcctgccatt ctcagcaaa

19

<210> 78
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 78

acactgaatc cacccaggac a

21

<210> 79

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 79

caagtccttc cggcatgaa

19

<210> 80

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 80

ccaaaatcac ctttcctttg c

21

<210> 81

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 81

cttgacaaca cagcagcgta a

21

<210> 82

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 82

acttgaagat gtggaggccc a

21

<210> 83

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 83

tggtaagaa agcaccaatg c

21

<210> 84

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 84

ccacacacgc cattttctt c

21

<210> 85

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 85

ttgtctataa caccggccct g

21

<210> 86

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 86

cggcgtggaa aataggagag t

21

<210> 87

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 87

aggagaagaa gctggcagga g

21

<210> 88

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 88

cttgatggcg ttggtgagc

19

<210> 89

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 89

tgggtaccgt atgcctcga

19

<210> 90
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 90
tgtattcaaa ggtgggccg

19

<210> 91
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 91
tgctgggaca tgtaccgtca t

21

<210> 92
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 92
ccagatgcgg tagccatca

19

<210> 93
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 93

gccttctctg tgcacggag

19

<210> 94

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 94

gtgagaccag cccaaagaca c

21

<210> 95

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 95

atgggagttg gtagggaccg

20

<210> 96

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 96

catgggaggg tgatccactt

20

<210> 97

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 97

ggctgcattg aaggcatgt

19

<210> 98

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 98

aagggcaaac tccacaggc

19

<210> 99

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 99

ttaccggaa gcgtatgtgc

20

<210> 100

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 100

gcctccctgg ttatttcac c

21

<210> 101

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 101

gcggccgcac catgaggggc aaccactga tc

32

<210> 102

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 102

gcggccgcct agaaggcact gttccatga

29

<210> 103

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 103

gacgcgttgc ggccgcagca tggcggatac cggctt

36

<210> 104

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 104

aaaggatggc ggccgctcac tcgctgtcga atttga

36

<210> 105

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 105

gcggccgcag catggaccgc gcggggcgc

29

<210> 106

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 106

atgcatctag acagaaggcc ttggaggag

29

<210> 107

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 107

gcggccgcag gatggatgc gtgaagtcca gg

32

<210> 108

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 108

gcggccgctc aaggctgctg ctggaactgg ctctcagtgg ccgt

44

<210> 109

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 109

gcggccgctc aatggctcac ctttaagggac ta

32

<210> 110

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 110

gcggccgctt attcattttg gctaaaaatc ca

32

<210> 111

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 111

cggagcatgg cggataccgg cttgcgccgc gtg

33

<210> 112

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 112

gcgcaagccg gtatccgccca t

21

<210> 113

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 113

auggcggaua ccggcuugcg c

21

<210> 114

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 114

gcgcaagccg guauccgccca u

21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015879

- A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**
Int.Cl⁷ C12N15/00, C12Q1/68, C12N5/10, C07K14/46, A61K38/17, A61P19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C12N15/00, C12Q1/68, C12N5/10, C07K14/46, A61K38/17, A61P19/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Genbank/EMBL/DDBJ/Swissprot/PIR/Geneseq
WPIDS/BIOSIS/BIOTECHABS/MEDLINE/CA (STN)**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 10-309148 A (Tadamitsu KISHIMOTO), 24 November, 1998 (24.11.98), (Family: none)	5-7 1-4, 8, 10-29, 31-40
Y A	ENOMOTO, H. et al., Cbfal is a positive regulatory factor in chondrocyte maturation, J.Biol.Chem., 2000, Vol.275, pages 8695 to 8702	5-7 1-4, 8, 10-29, 31-40
Y A	KAMIYA, N. et al., Establishment of a novel chondrocytic cell line N1511 derived from p53-null mice, J.Bone Miner.Res., 2002, Vol.17, pages 1832 to 1842	6, 7 1-5, 8, 10-29, 31-40

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search
13 January, 2005 (13.01.05)Date of mailing of the international search report
01 February, 2005 (01.02.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015879

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Carson-Walter, E.B. et al., Cell surface tumor endothelial markers are conserved in mice and humans, <i>Cancer Res.</i> , 2001, Vol.61, pages 6649 to 6655	8, 10-25, 31, 34 1-7, 26-29, 32, 33, 35-40
A	Pennica, D. et al., WISP genes are members of the connective tissue growth factor family that are up-regulated in wnt-1-transformed cells and aberrantly expressed in human colon tumors, <i>Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.</i> , 1998, Vol.95, pages 14717 to 14722	8, 10-25, 31, 34 1-7, 26-29, 32, 33, 35-40
X	OKAZAKI, N. et al., Prediction of the coding sequences of mouse homologues of KIAA gene: III. the complete nucleotide sequences of 500 mouse KIAA-homologous cDNAs identified by screening of terminal sequences of cDNA clones randomly sampled from size-fractionated libraries, <i>DNA Res.</i> , 2003 August, Vol.10, pages 167 to 180	8, 10-25, 31, 34 1-7, 26-29, 32, 33, 35-40
A	Klemsz, M.J. et al., Nucleotide sequence of the mouse hck gene, <i>Nucleic Acids Res.</i> , 1987, Vol.15, page 9600	8, 10-25, 31, 34 1-7, 26-29, 32, 33, 35-40
X	Zara, J. et al., Cloning and expression of mouse UDP-GalNAc: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase-T3, <i>Biochem.Biophys.Res.Commun.</i> , 1996, Vol.228, pages 38 to 44	8, 10-25, 31, 34 1-7, 26-29, 32, 33, 35-40
A	Kuang P.P. et al., NF-kappaB induced by IL-1beta inhibits elastin transcription and myofibroblast phenotype, <i>Am.J.Physiol.Cell.Physiol.</i> , 2002, Vol.283, p.C58-C65	1-8, 10-29, 31-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015879

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 30 and parts of 31 to 36
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
The compound as claimed in claim 30 is specified by "a screening method as claimed in any of claims 26 to 29" and, therefore, involves any compounds obtained by the screening method. (continued to extra sheet)

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The only one matter common to claims 1 to 7 and claims 8 to 40 resides in relating to a gene the expression of which is induced or inhibited by a transcriptional factor relating to pathological conditions.

However a polynucleotide the expression of which is induced by the expression of Runx2/Cbfα1 (i.e., a transcriptional factor relating to pathological conditions) has been publicly known, as reported in a document Mol. Cell. Biol., 1999, Vol.19, p.4431-4442. Thus, the above matter cannot be considered as a special technical feature in the meaning within the second sentence of PCT Rule 13.2. There is no other matter common to claims 1 to 7 and claims 8 to 40 seemingly being a special (continued to extra sheet)

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
Claims 1 to 7 and the parts relating to the base sequences represented by SEQ ID NOS:1, 3, 5, 15 and 25 in claims 8, 10 to 29 and 31 to 40.

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015879

Continuation of Box No.II-2 of continuation of first sheet(2)

However, no specific example of the compound obtained by the screening method is presented in the description. Thus, claim 30 is neither disclosed in the meaning within PCT Article 5 nor supported by the disclosure in the description in the meaning within PCT Article 6. Even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, it is completely unknown what specific compounds are involved and what are not. Namely, the above claim is extremely unclear and does not comply with the requirement of clearness in the meaning within PCT Article 6 too.

Such being the case, no meaningful search can be made on the invention as set forth in claim 30 and the inventions as set forth in the parts of claims 31 to 36 depending on claim 30.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

technical feature in the meaning within the second sentence of PCT Rule 13.2.

Such being the case, the inventions according to claims 1 to 7 and the inventions according to claims 8 to 40 cannot be considered as a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

The polynucleotides having the base sequences represented by SEQ ID NOS:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 and 25 and human homologs thereof as claimed in claims 8 to 40 have no chemical structure or function in common but are common to each other exclusively in being a polynucleotide the expression of which is induced by the expression of Runx2/Cbfal.

However a polynucleotide the expression of which is induced by the expression of Runx2/Cbfal has been publicly known, as reported in a document Mol. Cell. Biol., 1999, Vol.19, p.4431-4442. Thus, the above matter cannot be considered as a special technical feature in the meaning within the second sentence of PCT Rule 13.2. There is no other matter common to the inventions relating to polynucleotides having the base sequences represented by SEQ ID NOS:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 and 25 as claimed in claims 8 to 40 seemingly being a special technical feature in the meaning within the second sentence of PCT Rule 13.2.

Such being the case, these inventions cannot be considered as a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. Namely, it is recognized that there are 13 groups of inventions respectively relating to 13 polynucleotides differing from each other.

Such being the case, claims 1 to 40 have 14 groups of inventions relating respectively to claims 1 to 7 and the polynucleotides having the base sequences represented by SEQ ID NOS:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 and 25.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' C12N15/00, C12Q1/68, C12N5/10, C07K14/46, A61K38/17, A61P19/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' C12N15/00, C12Q1/68, C12N5/10, C07K14/46, A61K38/17, A61P19/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

Genbank/EMBL/DDBJ/Swissprot/PIR/Geneseq
WPIDS/BIOSIS/BIOTECHABS/MEDLINE/CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	JP 10-309148 A (岸本忠三) 1998.11.24 (ファミリーなし)	5-7 1-4, 8, 10-29, 31-40
Y A	Enomoto H.et al., Cbfal is a positive regulatory factor in chondrocyte maturation, J.Biol.Chem., 2000, Vol.275, p.8695-8702	5-7 1-4, 8, 10-29, 31-40

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
13. 01. 2005国際調査報告の発送日
01. 2. 2005国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/J.P.)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号特許庁審査官（権限のある職員）
深草 亜子

4 B 9548

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C(続き) 引用文献の カテゴリー*	関連すると認められる文献 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	Kamiya N.et al., Establishment of a novel chondrocytic cell line N1511 derived from p53-null mice, J.Bone Miner.Res., 2002, Vol.17, p.1832-1842	6, 7 1-5, 8, 10-29, 31-40
X A	Carson-Walter,E.B.et al., Cell surface tumor endothelial markers are conserved in mice and humans, Cancer Res., 2001, Vol.61, p.6649-6655	8, 10-25, 31, 34 1-7, 26-29, 32, 33, 35-40
X A	Pennica,D.et al., WISP genes are members of the connective tissue growth factor family that are up-regulated in wnt-1-transformed cells and aberrantly expressed in human colon tumors, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1998, Vol. 95, p.14717-14722	8, 10-25, 31, 34 1-7, 26-29, 32, 33, 35-40
X A	Okazaki N.et al, Prediction of the coding sequences of mouse homologues of KIAA gene: III. the complete nucleotide sequences of 500 mouse KIAA-homologous cDNAs identified by screening of terminal sequences of cDNA clones randomly sampled from size-fractionated libraries, DNA Res., 2003 Aug., Vol..10, p.167-180	8, 10-25, 31, 34 1-7, 26-29, 32, 33, 35-40
X A	Klemsz,M.J.et al., Nucleotide sequence of the mouse hck gene, Nucleic Acids Res., 1987, Vol.15, p.9600	8, 10-25, 31, 34 1-7, 26-29, 32, 33, 35-40
X A	Zara,J.et al., Cloning and expression of mouse UDP-GalNAc: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase-T3, Biochem.Biophys.Res.Commun., 1996, Vol.228, p.38-44	8, 10-25, 31, 34 1-7, 26-29, 32, 33, 35-40
A	Kuang P.P.etal., NF-kappaB induced by IL-1beta inhibits elastin transcription and myofibroblast phenotype, Am.J.Physiol.Cell.Physiol., 2002, Vol.283, p.C58-C65	1-8, 10-29, 31-40

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. 請求の範囲 30及び31-36の一部 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
請求の範囲30に記載の化合物は、「請求項26～29のいずれかに記載のスクリーニング方法」によって特定されており、当該スクリーニング方法で得られるあらゆる化合物を包含するものである。
(特別ページに続く)
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1～7と、請求の範囲8～40は、病態に関連した転写因子により発現が誘導又は抑制される遺伝子に関連するという点においてのみ共通する。

しかしながら、病態に関連した転写因子であるRunx2/Cbfa1の発現によって発現が誘導されるポリヌクレオチドは、文献Mol.Cell.Biol., 1999, Vol.19, p.4431-4442にも記載されているように公知であるから、当該事項はPCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴ではない。そして、請求の範囲1～7と、請求の範囲8～40の間には、PCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しない。

よって、請求の範囲1～7と、請求の範囲8～40は单一の一般的発明概念を形成するように関連している一群の発明とは言えない。

(特別ページに続く)

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
請求の範囲1～7、及び請求の範囲8、10～29、31～40のうち配列番号1、3、5、15、25に示される塩基配列に関する部分
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。

第II欄 2. の続き

しかしながら、明細書には、当該スクリーニング方法で得られる化合物としての具体的なものが一切記載されていないから、請求の範囲30は、PCT第5条の意味での開示を欠き、また、PCT第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠いている。さらに、出願時の技術常識を勘案しても具体的にどのような化合物が包含され、どのような化合物が包含されないのかが全く不明であって、前記請求の範囲は著しく不明確であり、PCT第6条における明確性の要件も欠いている。

したがって、請求の範囲30、及び請求の範囲31-36のうち請求の範囲30を引用する部分に記載された発明について有意義な調査をすることができない。

第III欄 の続き

請求の範囲8-40に記載された配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25に示される塩基配列を有するポリヌクレオチド及びそのヒトホモログは、共通の化学構造や機能を有するものでなく、Runx2/Cbfa1の発現によって発現が誘導されるポリヌクレオチドであるということにおいてのみ共通する。

しかしながら、Runx2/Cbfa1の発現によって発現が誘導されるポリヌクレオチドは、文献Mol.Cell.Biol., 1999, Vol.19, p.4431-4442にも記載されているように公知であるから、当該事項はPCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴ではない。そして、請求の範囲8-40に記載された、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25に示される塩基配列を有するポリヌクレオチドに関する発明の間に、PCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しない。

よって、これら一群の発明は、单一の一般的発明概念を形成するように関連している一群の発明であるとはいはず、異なった13個のポリヌクレオチドに関する13個の発明からなる発明群であると認める。

したがって請求の範囲1-40には、請求の範囲1-7、及び配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25に示される塩基配列を有するポリヌクレオチドのそれぞれという、14の発明が記載されている。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.
As rescanning these documents will not correct the image
problems checked, please do not report these problems to
the IFW Image Problem Mailbox.**